

Die Bedeutung des Intravasalvolumens bei extremer Hämodilution

Wolf-Peter Klövekorn

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE CHIRURGIE

(Prof. Dr. W. Brendel)

AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Prof. Dr. Dr. h.c. R. Zenker)

Die Bedeutung des Intravasalvolumens bei
extremer Hämodilution

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolf-Peter Klövekorn

aus Rödlitz Sachsen

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: P. D. Dr. K. Meßmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.5.1971

1. Einleitung

2. Aufbau

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse

3.2. Ergebnisse

3.3. Ergebnisse

3.4. Ergebnisse

3.5. Ergebnisse

3.6. Ergebnisse

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse

4.1.1. Ergebnisse

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

4.1.2. Ergebnisse

4.1.3. Ergebnisse

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Ergebnisse

4.2.2. Ergebnisse

4.2.3. Ergebnisse

4.2.4. Ergebnisse

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Ergebnisse

4.3.2. Ergebnisse

4.3.3. Ergebnisse

4.3.4. Ergebnisse

4.3.5. Ergebnisse

4.3.6. Ergebnisse

4.4. Ergebnisse

4.4.1. Ergebnisse

4.4.2. Ergebnisse

INHALTSVERZEICHNIS

A Einleitung

B Methodik

- a) Versuchstiere
- b) Operatives Vorgehen
- c) Messungen
- d) Berechnungen
- e) Versuchsablauf
- f) Gruppeneinteilung

C Ergebnisse

- 1. Die Bestimmung der Dextrankonzentration im Blut
 - a) Prinzip der quantitativen Dextranbestimmung
 - b) Eigene Modifikation der Dextranbestimmungsmethode
 - c) Fehlerbreite und Spezifität der Methode
- 2. Überleben bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Oxypolygelatine (OPG)
 - a) Überlebensrate und Todesursachen
 - b) Hämodilutionsverlauf
 - c) Hämodynamische Veränderungen
- 3. Vergleich des Volumeneffektes und der Verteilung von Dextran 60 und Haemaccel sowie deren Ausscheidung bei extremer isovolämischer Hämodilution
 - a) Hämodilutionsverlauf
 - b) Volumeneffekt und Verteilung
 - c) Urinausscheidung
- 4. Untersuchung der Dextranelimination und der Restitution der Serumproteine nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex bei langfristig überlebenden Tieren

- a) Hämodilutionsverlauf und Überlebensrate
 - b) Verhalten der Serumdextrankonzentration
 - c) Restitution der Serumproteine
5. Der Einfluß der Splenektomie auf die extreme isovolämische Hämodilution mit Macrodex und das Verhalten der Hämoglobinrestitution über 1/2 Jahr im Vergleich zu Normaltieren
- a) Überlebensrate und Todesursachen
 - b) Hämodilutionsverlauf nach Splenektomie
 - c) Der Verlauf der Hämoglobinrestitution nach Hämodilution beim splenektomierten Hund

D Diskussion



- I Überleben akuter isovolämischer Hämodilution
 - 1) Hämodilutionsverlauf
 - 2) Restitution des Hämoglobin
 - 3) Restitution der Plasmaproteine
 - 4) Verteilung und Ausscheidung von Kolloiden
- II Die Bedeutung des Intravasalvolumens für die Adaptation an die akut verminderte O_2 -Kapazität
 - 1) Adaptationsmechanismen
 - a) Herzminutenvolumen - Steigerung
 - b) Senkung der Blutviskosität
 - c) Zunahme des venösen Rückstromes
 - 2) Die effektive Kolloidkonzentration als Voraussetzung für die Normovolämie
- III Die Normovolämie als Voraussetzung für die Steigerung der O_2 -Transportkapazität
- IV Die limitierte Hämodilution als therapeutisches Prinzip

- 1) Die Risiken der Bluttransfusion
- 2) Die Vorteile des erythrozytenfreien Blutersatzes
- 3) Der erythrozytenfreie Blutersatz und die Wahl des Ersatzmittels
 - a) Blutersatz durch Kristalloidlösungen
 - b) Blutersatz durch kolloidale Lösungen
 - α) Blutersatz durch Plasmaprotein- und Albuminlösungen
 - β) Blutersatz durch Gelatinelösungen
 - γ) Blutersatz durch Dextranlösungen

E Zusammenfassung

F Literaturverzeichnis

A EINLEITUNG

Für den akuten Volumenersatz unter Umgehung der Gefahren und Schwierigkeiten einer Bluttransfusion ist von mehreren Autoren die limitierte isovolämische Hämodilution mittels kolloidaler Lösungen vorgeschlagen worden (45, 78, 81). Nach den Untersuchungen von MESSMER et al. (80), HOLPER (63) und SUNDER-PLASSMANN (140) am Modell der extremen isovolämischen Hämodilution am Hund scheint Dextran 60 den klinisch gebräuchlichen Gelatinelösungen für eine limitierte Hämodilution überlegen zu sein. Obwohl auf Grund des Überlebens der Tiere eine ausreichende Sauerstoffversorgung trotz extremer Verminderung der O_2 -Kapazität zu Hämoglobinwerten von 2,8 g% gesichert werden konnte, sind die Voraussetzungen für die Adaptation an diese Verminderung der O_2 -Kapazität nicht völlig geklärt. Voraussetzung für eine adaptive Steigerung des Herzminutenvolumens stellt offenbar die Konstanz des zirkulierenden Blutvolumens dar. In der vorliegenden Arbeit sollten deshalb zunächst die Verteilungscharakteristika von Dextran- und Gelatinelösungen bei isovolämischer Hämodilution sowie die Dextran-elimination bei hoher Dosierung untersucht werden. Hierzu war zunächst die Entwicklung einer geeigneten Bestimmungsmethode für Dextran im Serum notwendig. Ferner sollte geprüft werden, welchen Einfluß eine Splenektomie der Versuchstiere auf ihr Verhalten während und nach extremer Hämodilution ausübt. Neben Dextranelimination und Hämoglobinrestitution wurde das Verhalten der Serumproteine während und nach Hämodilution geprüft. Die Versuche zeigen, daß die Aufrechterhaltung des normalen zirkulierenden Blutvolumens eine Grundvoraussetzung zur Adaptation an die Verminderung der O_2 -Kapazität darstellt. Bei limitierter Hämodilution mit Dextran 60 resultiert bis zu Hämatokritwerten von 30% ein Anstieg der O_2 -Transportkapazität. Unter Sicherstellung einer intravasal onkotisch aktiven Kolloidkonzentration besteht demnach beim cardiorespiratorisch Gesunden bei limitierter isovolämischer Hämodilution keine Gefahr eines Sauerstoffmangels.

B. METHODIK

Die Versuche wurden vom Dezember 1967 bis Februar 1970 im Institut für experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

a) Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 29 Bastardhunde beiderlei Geschlechts. Ihr Körpergewicht betrug im Mittel $19,2 \pm 3,9$ kg. Die Tiere wurden ein bis zwei Tage an die Umgebung des Tierstalls gewöhnt, sie hatten freien Zugang zu Nahrung und Wasser. Zur Vermeidung einer eventuellen Infektion wurden sie aktiv und passiv gegen Staupe geimpft. Ansonsten wurde keinerlei Vorbehandlung durchgeführt.

b) Operatives Vorgehen

Ohne Prämedikation wurden die Versuchstiere durch i.v. Injektion von 25 mg/kgKG Pentobarbital-Natrium^{*} narkotisiert. Nach Fixation in Rückenlage erfolgte endotracheale Intubation, und nach künstlicher Beatmung mittels einer Starling-Druckpumpe wurden die Tiere mit ca. 0,12 ml/kgKG Succinylcholin^{**} relaxiert. Der Atemluft wurden 1,5 l/min. O₂ beigegeben.

Zur Blutabnahme, zur Druckmessung und zur venösen Infusion der entsprechenden Blutersatzmittel wurden A. und V. femoralis unter sterilen Kautelen kanüliert. Unter Bildwandlerkontrolle wurde via A. carotis ein Thermistor in die Aorta ascendens und ein Herzkatheter USCI X-Ray^{***} via V. jugularis externa in den rechten Vorhof zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilutionsmethode eingeführt. Zur Bestimmung der

^{*} Nembutal, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim

^{**} Lysthenon, Lentia GmbH, München

^{***} US Catheter and Instrument Cop.

während der Hämodilution ausgeschiedenen Urinmenge wurden bei 13 Tieren nach Eröffnung des Abdomens beide Ureteren kanüliert und der Urin in einem Meßgefäß aufgefangen. Die Körpertemperatur wurde rectal und oesophageal gemessen.

Nach der operativen Versuchsvorbereitung wurde das Tier auf die Seite gelagert. Die Körpertemperatur wurde mittels Wärmematte möglichst konstant gehalten. Um eine Thrombosierung der Katheter zu vermeiden, wurden die Versuchstiere mit 3,0 mg/kgKG Heparin^{*} in physiologischer Kochsalzlösung heparinisiert. Der endexpiratorische CO₂ Partialdruck wurde mittels URAS^{**} kontrolliert und durch Variation des Atemvolumens auf ca. 40 mmHg für die Dauer des Versuchs konstant gehalten. Um eine Normalisierung der operationsbedingten hämodynamischen Veränderungen zu erreichen, wurde zwischen Ende der Versuchsvorbereitungen und dem eigentlichen Versuchsbeginn eine Kontrollperiode von 30 min. eingehalten.

c) Messungen

1. Arterieller Mitteldruck, mittlerer rechter Vorhofdruck mittels Statham¹-Element und fortlaufender Registrierung auf Direktschreiber².
2. Hämatokrit mittels Mikrozentrifuge³ (5 min. bei 5000 U/min)
3. Hämoglobinkonzentration mit der Cyanhämoglobinmethode, photometrisch⁴.
4. Arterielle und venöse Sauerstoffsättigung (HbO₂), oxymetrisch⁵
5. Arterieller pH mit der Mikromethode nach Astrup⁶, arterieller pCO₂, Standardbikarbonat, Base Excess nach dem Nomogramm von Siggaard-Andersen (129).
6. Serumelektrolyte, flammenphotometrisch⁷.

* Heparin-Novo, Novo Ind. GmbH, Pharmazeutika Mainz

** Ultrarotabsorptionsschreiber, Fa. Hartmann & Braun, Ffm.

7. Serumosmolarität, kryoskopisch ⁸.
8. Blutvolumen mit Cr ⁵¹ markierten Erythrozyten ⁹ nach der Methode von Sterling und Gray (133).
Äquilibrationzeit 20 min.
9. Extrazellulärraum als Thiosulfatraum mittels NaHS ³⁵S ₄ ¹⁰
nach Methode von Shires (127).
Äquilibrationzeit 20 min.
10. Herzminutenvolumen mit der Thermodilutionsmethode (30, 67)
Verdünnungskurvenaufzeichnung mittels Kompensographen ¹¹.
11. Temperatur, rectal mit Thermosonde ¹², oesophageal mit
Sekundenthermometer ¹³.
12. Bestimmung der Dextranskonzentration im Serum mit eigens
modifizierter Anthronmethode ¹⁴ nach Wallenius (149) und
Appel (5), photometrisch ¹⁵.
(siehe auch Kapitel C 1b!)
13. Gesamtprotein mit der Biuretmethode ¹⁶, bei Anwesenheit von
Dextran wurden die Proteinwerte mittels in Vorversuchen erstell-
ter Korrekturkurven berichtigt.
14. Eiweißfraktionen mittels Papierelektrophorese ¹⁷.

-
1. Statham Laboratories Inc., Hato-Rey, Puerto Rico
 2. Physioscript STG 931 F, Fa. Schwarzer, München-Pasing
 3. Heparinised Tubes, Hawley & Sons Ltd., London
 4. Photometer Eppendorf
 5. Oxymeter Hellige, Americ. Optic. Company
 6. Astrup Micro Equipment, Radiometer, Copenhagen
 7. Flammenphotometer Eppendorf
 8. Osmometer, Dr. Ing. H. Knauer, Berlin
 9. Fa. Buchler, Braunschweig
 10. Fa. Buchler, Braunschweig
 11. Rikadenki, Kogyo-Co., Ltd.
 12. Fa. Ellab, Copenhagen
 13. Fa. Atmos, Fritsching & Co., Lenzkirch
 14. Anthron zur Chromatographie, Fa. Merck, Darmstadt
 15. Photometer Zeiss
 16. Eiweißpack, Fa. Asal, Berlin
 17. Microzone-Cell, Model R-101, Fa. Beckmann, Palo Alto, Calif.

d) Berechnungen

1. Herzminutenvolumen

Quantitative Auswertung der Temperatur-Zeit Kurve nach dem Prinzip von Fegler (30) nach der Formel:

$$\text{HZV} = \frac{I \times (t_r \times t_i) \times y_m \times c_m \times 60}{Fl \times K_1 \times K_2 \times y_B \times c_B} \quad (\text{ml/kg min})$$

I = Injiziertes Kochsalzvolumen (ml)

t_r = Rectaltemperatur ($^{\circ}\text{C}$)

t_i = Temperatur der Kochsalzlösung ($^{\circ}\text{C}$)

y_m = Spez. Gewicht der Kochsalzlösung ($1,005 \text{ g/cm}^3$)

c_m = Spez. Wärme der Kochsalzlösung ($0,997 \text{ cal/g}^{\circ}\text{C}$)

Fl = Planimetrierte Fläche (mm^2)

K_1 = $^{\circ}\text{C/mm}$ (abhängig von Thermistoreichung)

K_2 = sec/mm (abhängig von der Schreibgeschwindigkeit)

y_B = Spez. Gewicht des Blutes ($1,045 \text{ g/cm}^3$)

c_B = Spez. Wärme des Blutes ($0,87 \text{ cal/g}^{\circ}\text{C}$)

2. O_2 Transportkapazität

Die relative O_2 Transportkapazität des Blutes errechnet sich aus dem Herzminutenvolumen (HZV) und dem O_2 Gehalt des Blutes:

$$\text{O}_2\text{TK} = \text{HZV} \times \text{Hb}(\text{g}\%) \times 1,34$$

3. Statistik: t-Test nach Student

e) Versuchsablauf

Die Blutverdünnung wurde isovolämisch durchgeführt. Nach schnellem Entzug von 10 ml/kgKG arteriellem Blut erfolgte anschließend die sofortige Druckinfusion (i.v.) der gleichen Menge normothermer Blutersatzflüssigkeit.

Vor Versuchsbeginn erfolgte die Abnahme von Blutproben zur Bestimmung der Ausgangswerte von Hämatokrit und Hämoglobin etc., außerdem wurden die hämodynamischen Ausgangswerte gemessen.

Bei jedem Verdünnungsschritt wurde nach einer Durchmischungszeit von 1 min. eine Blutprobe zur Bestimmung von Hämatokrit und Hämoglobin abgenommen, gleichzeitig wurden Herzminutenvolumen, art. und ven. Blutdruck, Herzfrequenz und Temperatur gemessen.

Die Verdünnung wurde in Abständen von 10 min. so lange wiederholt, bis der Hämatokrit des Versuchstieres auf ca. 7,5% gesenkt war. 60 min. nach Erreichen dieses Hämatokrit-Tiefwertes wurde die Spontanatmung freigegeben. Zur weiteren Entnahme von Blutproben blieb das Tier anschließend noch zwei beziehungsweise fünf Stunden in flacher Narkose auf dem Operationstisch gelagert. Dann wurden die Katheter entfernt, und nach Verschluss der Wunden und Gabe von 50 mg Protaminsulfat^{*}, 10 mg Vitamin K^{**} und 1g Paraxin^{***} wurde das Tier in den Stall zurückgebracht.

Dort wurden ihm je nach Versuchsanordnung (siehe f) Gruppeneinteilung) weiterhin über 24 Stunden alle zwei Stunden Blutproben entnommen, beziehungsweise es erfolgten Abnahmen in bestimmten Abständen bis zu einer Gesamtbeobachtungszeit von einem halben Jahr. Eine Behandlung der Tiere nach der Hämodilution war meist nicht erforderlich. Zum Teil erhielten Tiere, die am ersten Tag post op. keine Nahrung aufnahmen, Glucoseinfusionen. Bei allen während oder nach dem Versuch verstorbenen Tieren wurde eine Sektion durchgeführt, es wurden jeweils auch bestimmte Gewebeproben zur histologischen Untersuchung entnommen.

* Protamin 1000, Hoffmann - La Roche, Grenznach

** Konakion, Hoffmann - La Roche, Grenznach

*** Paraxin, Fa. Boehringer, Mannheim

f) Gruppeneinteilung

Die Versuche wurden in folgenden Gruppen vorgenommen

Gruppe A Extreme isovolämische Hämodilution (Hkt 7, 5%)
mit Oxypolygelatine (Gelifundol^{*}) (n = 5)
Bestimmung der Überlebenszeit.

Gruppe B I Extreme isovolämische Hämodilution (Hkt 7, 5%)
mit Dextran 60 (Macrodex^{**}) (n = 5)
Bestimmung von Extrazellulärraum (EZR), Blutvolumen (BV)
und Urinausscheidung während und 2 Stunden nach Erreichen
des Hkt-Tiefwertes.

II Extreme isovolämische Hämodilution (Hkt 7, 5%)
mit Gelatinelösung (Haemaccel^{***}) (n = 8)
Bestimmung der Größen wie bei B I.
Drei von 8 Tieren verstarben bereits vor dem Versuchsende
und konnten deshalb für die Bilanzstudien nicht verwertet
werden.

Gruppe C Extreme isovolämische Hämodilution mit Macrodex. Unter-
suchung der Dextranelimination und der Beeinflussung der Pro-
teinkonzentration über einen Zeitraum von 5 Wochen. (n = 7)

Gruppe D Extreme isovolämische Hämodilution mit Macrodex bei
splenektomierten Tieren mit langfristigem Überleben. Ver-
gleich der Hämoglobinrestitution nach Hämodilution bei splenek-
tomierten und nicht splenektomierten Tieren. Beobachtungs-
zeitraum 1/2 Jahr. (n = 4)

* Gelifundol, Biotest-Serum-Institut GmbH, Ffm.

** Macrodex, Fa. Knoll, Ludwigshafen

*** Haemaccel, Fa. Hoechst, Abt. Behringwerke, Marburg/Lahn

C. ERGEBNISSE

1. Dextranbestimmung

Zur Beurteilung der Volumenwirkung von Dextran 60 während extremer Hämodilution sollte das Verhalten der Dextrankonzentration im Verlauf des Versuchs und bis 10 Tage danach untersucht werden.

Da die bisher in der Literatur mitgeteilten Dextranbestimmungsmethoden in dem für die Versuche erforderlichen Konzentrationsbereich nicht anwendbar sind, mußte eine geeignete Modifikation der Dextranbestimmungsmethode entwickelt werden.

a) Prinzip der quantitativen Dextranbestimmung

Alle Methoden zur quantitativen Dextranbestimmung setzen sich im Grundprinzip aus drei Schritten zusammen:

- 1) Enteiweißung der Probeflüssigkeit
- 2) Isolierung des darin enthaltenen Dextran
- 3) Quantitative Bestimmung des isolierten Dextran

- ad 1) Die Enteiweißung erfolgt mit gesättigter Pikrinsäure (5), andere Autoren geben zur Proteinabtrennung auch ZnSO_4 / NaOH (66, 149), Trichloressigsäure (83) und 30%ige heiße KOH an (15).
- ad 2) Zur Isolierung des Dextrans eignet sich Äthanol abs. am besten (5, 15, 83, 149). Auch indirekte Methoden mit einfacher Glucosebestimmung vor und nach Hydrolyse des Dextrans werden beschrieben (66); ebenso Dextranbestimmungen über Glucose nach Entfernung des Blutzuckers enzymatisch mit Hefe (149) oder Glucoseoxydase (5). Neben der Alkoholfällung des Dextrans wird auch eine Isolierung desselben über schwerlösliche blaue Kupferkomplexe beschrieben (60, 136), die nach der Abtrennung in EDTA gelöst werden. Ebenso benutzt man die Fällung mit o-Toluidin/ H_2SO_4 (103).

ad 3) Die quantitative Bestimmung des Dextran kann nach Säurehydrolyse titrimetrisch nach Hagedorn-Jensen (66), sowie polarimetrisch (66) oder turbidimetrisch (83) erfolgen. Von den vorzuziehenden colorimetrischen Methoden wird die Bestimmung mit Anthron von der überwiegenden Anzahl der Autoren bevorzugt und übereinstimmend als besonders leistungsfähig beschrieben (5, 15, 149).

b) Eigene Modifikation der Dextranbestimmungsmethode

Die eigenen Messungen wurden in Anlehnung an die von Wallenius (1953) angegebene Anthronmethode durchgeführt. Das Anthronreagenz wurde abweichend von der Walleniusmethode unter Zugabe von Äthanol modifiziert nach Appel hergestellt. Wegen der sehr hohen Dextrankonzentrationen, die in unseren Versuchen bei extremer Hämodilution mit Macrodex auftraten (max. über 3g/100 ml), waren die Meßbereiche aller in der Literatur angegebenen Bestimmungsmethoden nicht ausreichend (Tab. 1). Um zu vermeiden, daß die jeweiligen Messungen mit unterschiedlichen Ansätzen durchgeführt werden mußten, wurde eine Methode entwickelt, die den zu messenden Konzentrationsbereich ohne verschiedene Verdünnungsreihen vollständig erfassen kann (Abb. 1).

Modifizierte Anthronmethode:

Wegen der hohen Empfindlichkeit der Methode sei anfangs darauf hingewiesen, daß nur bei sehr exaktem Arbeiten und absolut sauberen Gefäßen zuverlässige Meßwerte zu erzielen sind!

Die Enteiweißung des Serums erfolgt durch Zugabe von 1 ml Serum zu 4 ml gesättigter Pinkrinsäure^{*}. Das Serum-Pikrinsäure-Gemisch wird gut geschüttelt und 10 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. Danach wird vom klaren Überstand (am Boden befindet sich das ausgefallene Protein) 1 ml in 5 ml Äthanol^{**} abs. p. a. gegeben, gut durchgemischt und ca. 1 Stunde in der Tiefkühltruhe abgekühlt.

^{*} Pikrinsäure reinst, Fa. Merck, Best. Nr. 620

^{**} Äthanol abs. p. a., Fa. Merck, Best. Nr. 972

Zur Sedimentierung des im absoluten Alkohol ausgefallenen Dextran wird das Gemisch anschließend in der Kühlzentrifuge bei 0°C 15 min. mit 12000 U/min. zentrifugiert.

Das ausgefallene Dextran wird nun bei 60°C gut getrocknet (ca. 24 Stunden) und dann in 10 ml warmem Aqua bidest. unter gründlichem Schütteln aufgelöst. Zur vollständigen Lösung läßt man die Probe mindestens noch eine Stunde stehen. Von dieser Lösung werden 0,2 ml in 10 ml Anthron-Reagenz gegeben und nach gutem Mischen genau 10 min. bei 100°C im Wasserbad erhitzt.

Dann erfolgt sofortige Abkühlung im Eis-Wasserbad und Messung der Extinktion der sich grün färbenden Probe bei $620\text{ m}\mu^*$ und 1 cm Schichtdicke gegen das Leerreagenz, das mit nicht dextranhaltigem Serum genau wie die Normalproben hergestellt wurde.

Die Bestimmung der Konzentrationswerte erfolgt dann an Hand einer Eichkurve (Abb. 1), die aus den Meßwerten von 6 unabhängig voneinander angesetzten Verdünnungsreihen von Dextran 60 erstellt wurde (Tab. 2).

Herstellung des Anthron-Reagenz

- a) 0,4 g Anthron⁺ in 200 ml konz. $\text{H}_2\text{SO}_4^{++}$ lösen.
- b) Eine Mischung von 60 ml Aqua bidest. und 15 ml Äthanol abs. p. a. herstellen.
- c) Lösung a) langsam unter dauernder Kühlung in Lösung b) geben und gut mischen. Reagenz bis zum Gebrauch im Kühlschrank aufbewahren. Das Anthron-Reagenz ist ca. 24 Stunden verwendungsfähig.

* Diese Wellenlänge entspricht nicht genau dem Extinktionsmaximum für Anthron-Dextranproben. Wir ermittelten die maximale Extinktion mittels UV-Spektralphotometer bei $627\text{ m}\mu$ (Leitz-Unicam SP 800, UV-Spektralphotometer, Fa. Leitz GmbH, Wetzlar). Trotzdem behielten wir die Wellenlänge von $620\text{ m}\mu$ bei, weil sie in der Literatur als allgemein gebräuchlich angegeben wird.

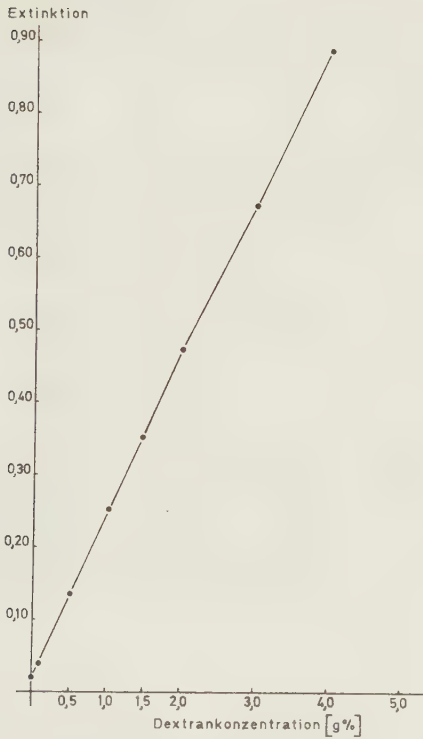
⁺ Anthron zur Chromatographie, Fa. Merck, Best. Nr. 1461

⁺⁺ H_2SO_4 konz. p. a., Fa. Merck, Best. Nr. 731

Abbildung 1:

Eichkurve zur Bestimmung der Dextrankonzentration nach der modifizierten Anthronmethode. Die Eichkurve enthält die Meßwerte aus sechs unabhängig voneinander angesetzten Verdünnungsreihen Dextran (mit Macrodex 6%) in Hundeserum.

Einzelwerte siehe Tabelle 2.



c) Fehlerbreite und Spezifität der Methode

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, weisen die Fehlerbreiten der einzelnen Autoren beträchtliche Unterschiede auf. Diese Tatsache dürfte hauptsächlich auf dem Einfluß des jeweiligen Mediums beruhen, in dem eine bestimmte Dextranmenge gemessen wurde. So sind zum Beispiel die geringen Fehlerbreiten bei Wallenius (149) von $\pm 1,2$ bis $\pm 1,8\%$ darauf zurückzuführen, daß diese Messungen mit Dextran in rein wäßriger Lösung durchgeführt wurden. Quantitative Bestimmungen der Dextrankonzentration in biologischem Material weisen dagegen immer eine größere Fehlerbreite auf. Appel gibt zum Beispiel für Messungen identischer Dextrankonzentrationen in biologischem Material Schwankungen von $\pm 7,2$ bis $\pm 14\%$ an, während in wässriger Lösung nur ein Fehler von $\pm 1,8$ bis $\pm 2,2\%$ auftritt. Die Meßwerte der eigenen Untersuchungen entsprechen, wie Tab. 2 zeigt, recht genau den in der Literatur angegebenen Fehlergrößen.

Hinsichtlich der Spezifität der quantitativen Dextranbestimmung mittels Anthronmethode mußte noch die Frage geklärt werden, inwieweit anthronpositive Substanzen in biologischem Material Meßfehler verursachen können. Vergleichende Untersuchungen mit dextranhaltigen Körperflüssigkeiten (Serum, Urin, Ascites und Pericardflüssigkeit) bei bekannter Dextrankonzentration ergaben keine Beeinträchtigung der Meßgenauigkeit durch die unterschiedlichen Medien. Damit stimmen die Ergebnisse mit denen von Appel überein, der sogar bei der Messung der Dextrankonzentration in pathologischen Körperflüssigkeiten (Hydrocele und Schleimbeutelpunktat) die gleiche Meßgenauigkeit wie in Harn und Serum erzielte. Somit kann als bewiesen gelten, daß mit der Anthronmethode unabhängig von der zu untersuchenden Körperflüssigkeit quantitativ exakte Bestimmungen der jeweiligen Dextrankonzentration möglich sind.

Tabelle 1:

Vergleich von Konzentrationsbereich, Fehlerbreite und Art des untersuchten Materials bei Dextranbestimmungen verschiedener Autoren.

Autor (Jahr)	Konzentration Bereich in mg %	Fehlerbreite % wärr. Lösung biolog. Material	Art des biolog. Materials
Wallenius (1953)	50 - 100	+ 1, 2%-1, 8%	Serum, Urin
Appel (1968)	0, 3 - 50	+ 1, 8%-2, 2% + 7, 2%-14%	Serum,Urin, Liquor, Magen- saft, Milch, Speichel
Grönwall (1953)	1, 0 - 10	-- + 2, 5%	Magen-, Duodenalsaft
Süllman (1952)	50 - 500	+ 8, 7% --	--
Metcalf (1952)	100 - 500	-- + 4, 3%	Serum, Urin
Arturson (1963)	50 - 400	-- --	Serum, Urin
eigene Meth.	100 - 4000	+ 1, 1%-2, 5% + 6, 8%-11, 5%	Serum, Urin, Ascites, Liquor, Pericarderguß

Dextrankonz.		Extinktion						M_w	$\pm \bar{s}_x$
g%	I	II	III	IV	V	VI			
5,0	1,100	1,110	1,040	1,060	1,070	1,100	1,080	$\pm$	0,011
4,0	0,880	0,872	0,892	0,880	0,900	0,896	0,887	$\pm$	0,006
3,0	0,670	0,662	0,670	0,680	0,685	0,676	0,674	$\pm$	0,003
2,0	0,465	0,469	0,465	0,472	0,488	0,482	0,474	$\pm$	0,002
1,5	0,350	0,348	0,350	0,344	0,362	0,354	0,351	$\pm$	0,003
1,0	0,246	0,244	0,257	0,254	0,258	0,254	0,252	$\pm$	0,004
0,5	0,154	0,136	0,142	0,132	0,126	0,128	0,136	$\pm$	0,005
0,1	0,037	0,038	0,039	0,038	0,039	0,042	0,039	$\pm$	0,001
Leerwert	0,019	0,017	0,021	0,019	0,014	0,023	0,019	$\pm$	0,001

Tabelle 2

Extinktionswerte von 6 getrennt erstellten Verdünnungsreihen von Dextran 60 (aus Macrodex^R 6%) in Hundeserum bei Anwendung der modifizierten Anthronmethode.

2. Überleben bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Oxypolygelatine (OPG)

Bei fünf Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von $18,0 \pm 1,6$ kg wurden jeweils 10 ml/kgKG Blut durch 10 ml/kgKG OPG-Lösung (Gelifundol) so lange ersetzt, bis im Mittel ein Hämatokritwert von $8,4 \pm 0,9\%$ erreicht war.

a) Überlebensrate und Todesursachen

Von den fünf Tieren der Versuchsgruppe überlebten zwei langfristig. Zwei Tiere starben schon wenige Minuten nach Erreichen des maximalen Hämodilutionsgrades, davon ein Tier (Nr. 87) unter den klinischen Zeichen eines Lungenödems. Ein weiteres Tier verstarb 210 Minuten nach Erreichen des Hämatokritminimums. Bei der Sektion wurde im Fall des durch Lungenödem verstorbenen Tieres die klinische Diagnose bestätigt. Bei den beiden anderen verstorbenen Tieren waren außer der durch die Hämodilution bedingten hochgradigen Anämie der inneren Organe keine pathologischen Befunde zu erheben.

b) Hämodilutionsverlauf

Bei einem Hämatokrit-Ausgangswert von $38,7 \pm 3,4\%$ waren zum Erreichen des Hämatokritminimums von $8,4 \pm 0,9\%$ im Mittel $13,5 \pm 0,7$ Austauschschritte erforderlich. Die Hämoglobinkonzentration fiel während der Hämodilution kontinuierlich von $14,4 \pm 0,9$ g% auf $3,2 \pm 0,3$ g%. Die entzogene Erythrozytenmenge betrug $306 \pm 24 \times 10^9$ /kgKG (Tab. 3). Zwischen den überlebenden und verstorbenen Tieren bestand weder hinsichtlich der entzogenen Erythrozytenmenge noch in Bezug auf das erreichte Hämoglobin- und Hämatokritminimum ein signifikanter Unterschied. Bei den verstorbenen Tieren betrug die entzogene Erythrozytenmenge $293 \pm 41 \times 10^9$ /kgKG, während sie bei den beiden Überlebenden mit $325 \pm 10 \times 10^9$ /kgKG sogar etwas höher war.

In den ersten 24 Stunden nach der Hämodilution stiegen bei den überlebenden Tieren Hämatokrit- und Hämoglobinwert schnell an ($15,5\%$ bzw. $8,7$ g%). Die Ausgangswerte wurden jedoch bei langsamem aber kontinuierlichem An-

stieg erst nach sechs Wochen signifikant überschritten.

($46,2 \pm 2,7\%$ bzw. $16,8 \pm 0,7\%$) ($p < 0,01$)

c) Hämodynamische Veränderungen

Bei allen fünf Versuchstieren fiel während der Hämodilution mit OPG der arterielle Mitteldruck (P. art.) kontinuierlich ab. Vom Ausgangswert von $151 \pm 6,4$ mmHg war er bis zum Erreichen des maximalen Hämodilutionsgrades auf $96,0 \pm 7,8$ mmHg gesunken, was einem Druckabfall von $36,5\%$ entspricht. Die nicht überlebenden Tiere zeigten einen stärkeren Druckabfall als die überlebenden. Bei diesen sank der P. art. während der Hämodilution auch um ca. 30% , fiel jedoch dann nicht mehr weiter ab (Tab. 4).

Tabelle 4

Veränderung des arteriellen Mitteldruckes (P.art.) während und nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Oxypolygelatine (Gelifundol). Bezeichnungen siehe Tab. 3

Vers. Nr.	P.art. (mm Hg)				
	0	30	M	1 ^h	2 ^h
82	160	130	92	--	--
86	132	128	94	72	52
87	140	132	70	--	--
159	160	154	114	112	116
160	164	158	110	120	120
M _w	151	140	96	101	96
- sx	$\pm 6,4$	$\pm 6,4$	$\pm 7,8$	$\pm 14,8$	± 22

Hämatokrit (Hkt %)					Hämoglobin (Hb g%)					entzogene Zellen/kgKG	
Vers. Nr.	0	30	M	1^h	2^h	0	30	M	1^h	2^h	0 - M
82	29,0	21,0	9,0	---	---	12,2	10,0	3,8	---	---	243×10^9
86	35,3	25,3	7,5	8,5	9,0	12,8	8,6	2,7	2,9	3,3	374×10^9
87	46,0	30,0	11,5	---	---	16,5	11,1	4,1	---	---	261×10^9
159	36,5	27,0	7,0	10,5	14,5	13,9	10,2	2,4	5,7	6,9	335×10^9
160	46,5	27,0	7,0	12,0	16,5	16,6	12,1	3,1	14,1	16,0	315×10^9
M_w	38,7	26,2	8,4	10,3	13,3	14,4	10,4	3,2	7,6	8,7	306×10^9
sx	$\pm 3,4 \pm 1,4 \pm 0,9 \pm 1,0 \pm 2,2$					$\pm 0,9 \pm 0,6 \pm 0,3 \pm 3,4 \pm 3,8$					$\pm 24 \times 10^9$

Tabelle 3

Verhalten von Hämatokrit (%), Hämoglobin (g%) und entzogene Erythrozytenmenge (Zellen/kgKG) bei extremer isovolämischer Hämodilution mit OPG (Gelifundol) an 5 Hunden.

Einzelwerte und Mittelwerte $\pm$ sx. 0 = Versuchsbeginn, 30 = 30 min. nach Versuchsbeginn, M = Zeitpunkt der niedrigsten Hämatokritkonzentration, 1^h und 2^h = 1 und 2 Stunden nach M.

3. Vergleich des Volumeneffektes und der Verteilung von Dextran 60 und Haemaccel sowie deren Ausscheidung bei extremer isovolämischer Hämodilution

Die in Kapitel B b) besprochene Versuchsanordnung wurde bei 13 Versuchen dahingehend erweitert, daß durch Laparatomie beide Ureteren oberhalb der Blase freigelegt und kanüliert wurden. Nach provisorischem Verschuß der Laparatomiewunde wurde der Urin getrennt beidseits in Meßgefäßen aufgefangen. Die Messungen wurden bis zwei Stunden nach maximaler Dilution durchgeführt. Da in der Gelatinegruppe von acht Tieren drei schon vor Versuchsende verstarben, konnten nur fünf Versuche ausgewertet werden.

a) Hämodilutionsverlauf

Bei der Hämodilution zeigten sich bei den Vergleichsgruppen trotz völlig identischer Versuchsanordnung auffällige Unterschiede.

Bezüglich der Anzahl der zum Erreichen des Hämatokritminimums notwendigen Hämodilutionsschritte waren bei der Dextrangruppe $10,6 \pm 1,6$ Austausche notwendig. In der Gelatinegruppe waren es dagegen $15,4 \pm 0,8$. Um den gleichen Verdünnungsgrad zu erzielen, mußten also 50% mehr Gelatinelösung als Dextranlösung infundiert werden. Für die entzogene Gesamterthrozytenmenge ergab sich jedoch zwischen beiden Versuchsgruppen kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Tab. 5).

Der arterielle Mitteldruck (Tab. 6) blieb bei Hämodilution mit Dextran 60 über die Dauer des Versuches relativ konstant, dagegen fiel er bei den Gelatinetieren während der Hämodilution kontinuierlich ab, so daß er eine Stunde nach Erreichen des Hämatokrit-Tiefwertes im Mittel nur noch 79 ± 14 mmHg betrug.

b) Volumeneffekt und Verteilung

Um den Volumeneffekt und die Verteilung beider Kolloide bei akuter isovolämischer Hämodilution miteinander vergleichen zu können, wurde in beiden Versuchsgruppen während und bis zwei Stunden nach der Hämodilution das Blutvolumen und der Thiosulfatraum (als Maß für den Extrazellulärraum) der Tiere

simultan bestimmt (Abb. 2). Wie Tab. 7 zeigt, verändern sich während isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 das Blutvolumen und der Extrazellulärraum kaum. Im Gegensatz dazu fällt bei gleichem Vorgehen mit Haemaccel das Blutvolumen im Vergleich zum Ausgangswert um 33% ab, während der Extrazellulärraum gleichzeitig um 25% zunimmt.

c) Urinausscheidung

Die Urinausscheidung in der Haemaccel-Gruppe betrug in der Zeit bis zum Erreichen des Hämatokrit-Tiefwertes $0,060 \pm 0,003$ ml/kgKGmin. gegenüber $0,031 \pm 0,007$ ml/kgKGmin. bei den mit Macrodex hämodiluierten Tieren. Sie war damit signifikant höher ($p < 0,001$). (Tab. 8). Die Gesamtbilanz für die Urinausscheidung bis zwei Stunden nach Erreichen des Hämatokritminimums zeigt eine scheinbar geringere Differenz der ausgeschiedenen Mengen ($0,051 \pm 0,006$ gegenüber $0,034 \pm 0,009$). Der Grund hierfür liegt, wie aus Tab. 6 ersichtlich, an dem stark abgefallenen arteriellen Mitteldruck der Tiere Nr. 64, 66 und 81, welcher zu einer beträchtlichen Verminderung der Urinausscheidung führte. Diese reduzierten Urinausscheidungswerte wurden für die Gesamtbilanz mitgewertet.

Betrachtet man also die Urinausscheidung in beiden Versuchsgruppen für die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Hämodilutionsgrades, so lag bei vergleichbaren Blutdruckwerten während der Hämodilution mit Haemaccel die Urinausscheidung um nahezu 100% höher als bei gleichen Versuchen, die mit Macrodex durchgeführt wurden. Dagegen führt die Gesamtbilanz zu einem "verfälschten" Ergebnis, da hierfür die Versuchsbedingungen durch den Blutdruckabfall der Haemaccel-Gruppe nicht mehr identisch waren.

Tabelle 5

Anzahl der Hämodilutionsschritte, erreichtes Hämatokrit- und Hämoglobin-Minimum, Infusionsmenge sowie Menge der entzogenen Erythrozyten bei isovolämischer Hämodilution mit Macrodex und Haemaccel.

Mittelwerte $\pm \bar{sx}$ und p. (n = 5)

Präparat	Anzahl der Austausche	Minimum Hkt% Hbg%	Infus.- menge ml/kgKG	entz. Erythrozyt. $\times 10^9$ /kgKG
Dextran 60	10,6	7,2 2,98	106	344
(Macrodex)	$\pm 1,6$	$\pm 0,2 \pm 0,06$	± 16	± 20
Gelatine	15,4	7,0 2,91	154	352
(Haemaccel)	$\pm 0,8$	$\pm 0,2 \pm 0,21$	± 8	± 21
p < 0,005		p < 0,005		p > 0,05

Vers. Nr.	<u>P. art.</u> mmHg					
	0	30	M	1 ^h	2 ^h	
70	124	140	140	140	120	Macrodex
71	160	160	152	136	152	
74	156	166	146	148	124	
75	140	140	112	120	116	
77	132	136	140	136	128	
Mw	142	148	138	136	128	Haemaccel
$\bar{s}x$	± 7	± 6	± 7	± 5	± 6	
64	95	80	50	50	45	
66	80	70	70	70	60	
67	160	140	120	100	---	
68	124	124	60	40	---	
69	150	136	86	40	---	
79	132	128	116	104	108	
80	166	168	156	152	128	
81	144	144	112	72	48	
Mw	131	124	96	79	52	
$\bar{s}x$	± 11	± 12	± 13	± 14	± 16	

Tabelle 6

Veränderung des arteriellen Mitteldrucks (P. art.) während und nach isovolämischer Hämodilution mit Macrodex und Haemaccel. Bez. s. Tab. 3

Vers. Nr.	BV %		EZR %		
	O	M	O	M	
70	5,4	6,8	-	19,1	Macrodex
71	7,5	6,8	19,2	19,4	
74	-	-	23,3	-	
75	6,8	7,2	25,8	25,9	
77	8,3	7,9	20,4	22,3	
Mw	7,0	7,2	22,2	21,7	
$\bar{s}\bar{x}$	$\pm 0,6$	$\pm 0,3$	$\pm 1,5$	$\pm 1,6$	

Vers. Nr.	BV %		EZR %		
	O	M	O	M	
64	9,5	6,8	18,5	22,3	Haemaccel
66	6,5	2,9	-	-	
67	6,8	6,1	16,6	21,8	
79	8,4	4,4	23,4	30,9	
81	8,3	5,8	25,2	30,2	
Mw	7,9	5,2	20,9	26,3	
$\bar{s}\bar{x}$	$\pm 0,6$	$\pm 0,7$	$\pm 2,0$	$\pm 2,5$	

Tabelle 7

Veränderungen von Blutvolumen (BV) und Extrazellulärraum (EZR) während extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex (oben) und Haemaccel (unten). Werte in % Körpergewicht.

Macrodex				Haemaccel			
ml / kgmin				ml / kgmin			
M		2 ^h		M		2 ^h	
0,021		0,023		0,057		0,043	
0,034		0,035		0,060		0,052	
0,059		0,070		0,070		0,076	
0,021		0,017		0,056		0,034	
0,022		0,027		0,056		0,051	
Mw	0,031		0,034	Mw	0,060		0,051
s $\bar{x}$	$\pm 0,007$		$\pm 0,009$	s $\bar{x}$	$\pm 0,003$		$\pm 0,006$

Tabelle 8

Vergleich der Urinausscheidung (ml/kg min) bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex und Haemaccel.

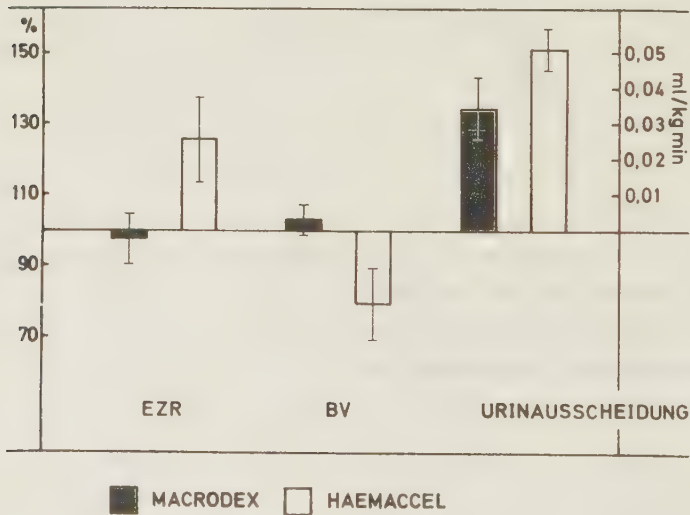
M = Zeitpunkt der niedrigsten Hämatokritkonzentration

2^h = 2 Stunden nach dem Hämatokritminimum

Abbildung 2

Veränderung von Extrazellulärraum (EZR) und Blutvolumen (BV) in % der Ausgangswerte bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex und Haemacel. Die Veränderungen beziehen sich auf den Zeitraum von Versuchsbeginn bis zum Erreichen des maximalen Hämodilutionsgrades.

Rechts ist die Urinausscheidung während der Hämodilution für beide Präparate dargestellt. (n = 5)



4. Untersuchung der Dextranelimination und der Restitution der Serumproteine nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex bei langfristig überlebenden Tieren

Nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex bis zu einem Hämatokritminimum von $7,1\% \pm 0,3\%$ wurde bei einer Versuchsgruppe von sieben Hunden das Verhalten der Serumdextrankonzentration und die Restitution der Serumproteine untersucht.

a) Hämodilutionsverlauf und Überlebensrate

In Tab. 10 sind die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte während und bis fünf Wochen nach der Hämodilution zusammengestellt. Bereits in der dritten Woche nach dem Versuch werden die entsprechenden Ausgangswerte wieder erreicht und in der darauffolgenden Zeit signifikant überschritten. Das konstante Verhalten des arteriellen Mitteldruckes (Tab. 9) ist typisch für extreme isovolämische Hämodilution mit Macrodex; es entspricht den in der vorhergehenden Versuchsreihe beobachteten Veränderungen (Tab. 6).

Die akute Blutverdünnung wurde von allen Tieren langfristig überlebt. Nach der Hämodilution konnten pathologische Veränderungen wie Ödeme oder eine Diatheseneigung an keinem Tier beobachtet werden. Auffallend war, daß die mit Dextran verdünnten Tiere im Vergleich zu Tieren, die gleiche Hämodilution mit OPG überlebten, einen deutlich besseren Allgemeinzustand aufwiesen. Die Tiere nahmen bereits am ersten Tag nach dem Versuch Nahrung zu sich. Beim Laufen im Freiluftzwinger ermüdeten die Tiere im Gegensatz zu den mit OPG diluierten wesentlich langsamer. Eine auf Grund der außerordentlich geringen γ -Globulinkonzentration (Tab. 11) zu erwartende erhöhte Infektgefährdung trat nicht auf, allerdings erhielten die Tiere noch bis zum dritten Tag nach dem Versuch täglich 1g Paraxin intravenös.

Tabelle 9

Veränderung des arteriellen Mitteldruckes (P.art.) während und nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex.

Bezeichnungen siehe Tab. 3

Vers. Nr.	P.art. (mm Hg)				
	0	30	M	1 ^h	2 ^h
84	124	140	140	144	136
85	122	144	144	140	132
88	144	144	140	154	148
89	132	120	132	148	142
90	142	138	128	134	130
91	144	144	140	144	148
92	140	136	128	136	130
M _w	135	138	136	143	138
sx	+ 3,6	+ 3,2	+ 2,5	+ 2,6	+ 3,0

b) Verhalten der Serumdextrankonzentration

Die akute isovolämische Hämodilution mit Macrodex führt zu einem raschen Anstieg der Serumdextrankonzentration (Tab. 10). Bei einem Hämatokrit von 7,1% erreicht sie mit 3,3 g% ihren Höchstwert. In den folgenden Stunden sinkt die Serumdextrankonzentration zuerst schnell und nach ca. 24 Stunden langsamer wieder ab. Am achten Tag nach der Hämodilution war im Serum Dextran nicht mehr nachweisbar (Abb. 3).

c) Restitution der Serumproteine

Die akute Hämodilution auf einen Hämatokrit von 7,1% hat eine extreme Verminderung des Gesamtproteins im Serum zur Folge (Abb. 3). Dementsprechend verhalten sich die Albumin- und Globulinfraktionen (Tab. 11). Bei maximaler Dilution wird mit 0,94 g% Serumprotein der Tiefstwert erreicht; danach steigt die Eiweißkonzentration langsam wieder an.

Bei der Untersuchung der Restitution einzelner Proteinfractionen mittels Papirelektrophorese zeigte sich, daß das Verhalten der verschiedenen Fraktionen nicht dem des Gesamtproteins gleicht. Wie aus Abb. 4 ersichtlich, entspricht nur die Restitution des Albumin der des Gesamtproteins. α und β Globulin erreichen schon nach zwei beziehungsweise drei Tagen ihre Ausgangskonzentrationen. Besonders interessant ist das Verhalten der γ Globuline, welche bis zwanzig Stunden nach der Hämodilution elektrophoretisch nicht nachweisbar waren, nach neun Tagen jedoch die Ausgangskonzentration wieder erreichen und in den folgenden Wochen signifikant überschreiten.

Abbildung 3

Verhalten der Serumkonzentrationen von Dextran und Gesamtprotein während und bis 168 Stunden nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex.

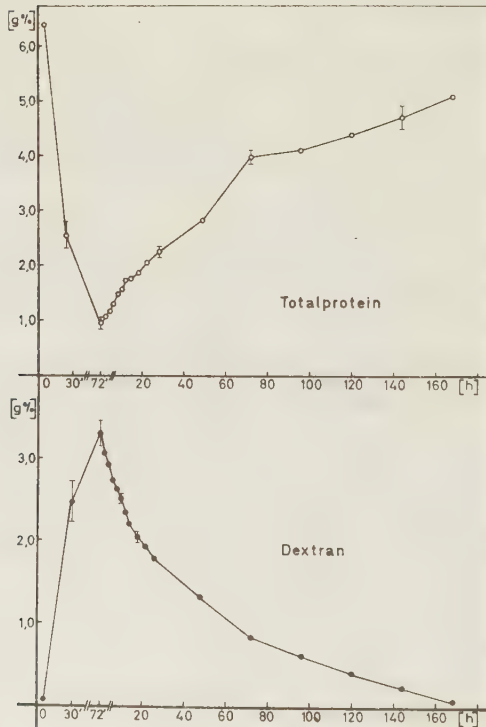


Tabelle 10

Veränderung der Serum-Dextrankonzentration (g%), der Hämoglobinkonzentration (g%) und des Hämatokrit (%) während und bis 5 Wochen nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex. Bezeichnungen siehe Tab. 3

Zeit	Dextrankonz.		Hämoglobin		Hämatokrit	
	M _w	± s $\bar{x}$	M _w	± s $\bar{x}$	M _w	± s $\bar{x}$
	(g%)		(g%)		(%)	
0	0,00	0,000	13,85	0,78	36,9	2,0
30	2,47	0,094	8,72	0,60	23,0	1,5
M	3,30	0,067	2,90	0,25	7,1	0,3
1 ^h	--	--	2,96	0,23	7,9	0,5
2 ^h	3,06	0,057	2,94	0,22	8,3	0,6
4 ^h	2,92	0,059	--	--	--	--
6 ^h	2,72	0,058	--	--	--	--
8 ^h	2,62	0,061	--	--	--	--
10 ^h	2,50	0,050	--	--	--	--
12 ^h	2,33	0,045	3,75	0,25	10,8	0,6
14 ^h	2,19	0,057	--	--	--	--
18 ^h	2,04	0,037	--	--	--	--
22 ^h	1,92	0,045	--	--	--	--
1 ^d	1,78	0,072	4,56	0,32	14,4	1,3
2 ^d	1,31	0,040	5,29	0,60	16,4	1,5
3 ^d	0,82	0,026	5,93	0,69	17,7	1,2
4 ^d	0,61	0,014	6,27	0,76	18,2	1,2
5 ^d	0,41	0,038	5,92	0,67	18,5	1,4
6 ^d	0,23	0,047	7,19	0,92	19,8	1,9
7 ^d	0,06	0,011	7,77	0,99	21,0	1,7
9 ^d			8,25	0,91	23,3	1,8
2 ^{Wo}			10,86	0,43	29,8	1,5
3 ^{Wo}			13,14	0,69	36,6	1,7
5 ^{Wo}			15,13	0,31	41,2	1,1

Tabelle 11

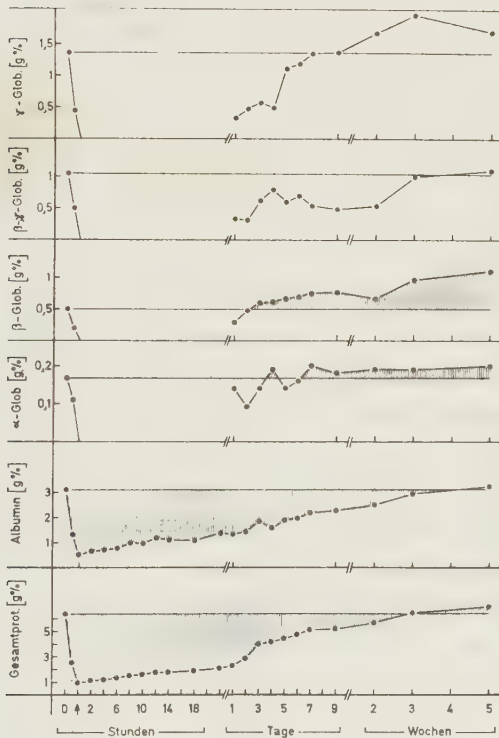
Verhalten der Konzentrationen (g%) von Gesamtprotein und Proteinfractionen im Serum während und bis fünf Wochen nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex. Bezeichnungen siehe Tabelle 3.

Zeit	Gesamtprotein			Albumin		α	β	$\beta\gamma$	γ -Globulin	
	M_w	$\pm s\bar{x}$		M_w	$\pm s\bar{x}$	M_w	M_w	M_w	M_w	$\pm s\bar{x}$
0	6,39	0,14		3,06	0,12	0,17	0,50	1,05	1,36	0,21
30	2,55	0,09		1,33	0,10	0,11	0,20	0,50	0,45	0,19
M	0,94	0,03		0,52	0,12	-	-	-	-	-
2 ^h	1,07	0,05		0,67	0,16	-	-	-	-	-
4 ^h	1,16	0,09		0,69	0,16	-	-	-	-	-
6 ^h	1,30	0,11		0,82	0,13	-	-	-	-	-
8 ^h	1,49	0,10		1,00	0,18	-	-	-	-	-
10 ^h	1,56	0,17		0,96	0,17	-	-	-	-	-
12 ^h	1,73	0,21		1,19	0,17	-	-	-	-	-
14 ^h	1,74	0,13		1,09	0,15	-	-	-	-	-
18 ^h	1,86	0,07		1,07	0,18	-	-	-	-	-
22 ^h	2,05	0,09		1,38	0,21	-	-	-	-	-
26 ^h	2,22	0,07		1,34	0,17	0,14	0,29	0,33	0,32	0,14
2 ^d	2,82	0,13		1,42	0,15	0,09	0,48	0,31	0,57	0,13
3 ^d	3,99	0,11		1,85	0,33	0,14	0,60	0,62	0,67	0,11
4 ^d	4,10	0,09		1,55	0,15	0,19	0,62	0,80	0,59	0,15
5 ^d	4,38	0,21		1,88	0,15	0,14	0,67	0,60	1,12	0,16
6 ^d	4,71	0,18		1,95	0,17	0,16	0,70	0,70	1,19	0,18
7 ^d	5,07	0,32		2,18	0,22	0,20	0,76	0,54	1,36	0,22
9 ^d	5,12	0,27		2,26	0,17	0,18	0,77	0,48	1,38	0,17
2 ^{Wo}	5,66	0,16		2,49	0,26	0,19	0,67	0,53	1,69	0,26
3 ^{Wo}	6,42	0,21		2,91	0,34	0,19	0,97	1,00	1,98	0,18
5 ^{Wo}	6,97	0,26		3,08	0,38	0,20	1,11	1,10	1,71	0,24

Abbildung 4

Verhalten der Serumkonzentrationen des Gesamtproteins, sowie der Albumin- und Globulinkonzentrationen bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex.

Der Zeitpunkt des Hämatokrit-Minimums ist auf der Abszisse durch Pfeil gekennzeichnet.



5. Der Einfluß der Splenektomie auf die extreme isovolämische Hämodilution mit Macrodex und das Verhalten der Hämoglobinrestitution über 1/2 Jahr im Vergleich zu Normaltieren

An vier Hunden, die fünf bis sieben Wochen vor dem Versuch splenektomiert worden waren, wurde untersucht, in welcher Weise extreme isovolämische Hämodilution durch die Splenektomie beeinflußt wird. Außerdem sollte geprüft werden, welchen Einfluß die Milz, die beim Hund einen Erythrozytenspeicher darstellt, auf den Verlauf der Hämoglobinrestitution nimmt.

a) Überlebensrate und Todesursachen

Von den vier Tieren überlebten zwei langfristig und ohne jegliche Komplikationen. Ein Tier (Nr. 72, Tab. 12) starb 12 Stunden nach dem Versuch unter den klinischen Zeichen eines Lungenödems. Aus Tab. 12 ist ersichtlich, daß dieses Tier schon während der Hämodilution auffällige Unterschiede gegenüber den anderen Tieren dieser Gruppe zeigte. Als einziges Tier fällt bei ihm der arterielle Mitteldruck im Verlauf des Versuchs ab. Das pH beträgt am Versuchsende 7,163!, während es bei den anderen drei Tieren zu diesem Zeitpunkt mit im Mittel 7,307 dem Ausgangswert entspricht. Auch hinsichtlich des $p\text{CO}_2$ und der AVDO_2 bestehen große Unterschiede zu den restlichen Versuchstieren dieser Gruppe. Da alle Befunde von der Norm beträchtlich abweichen, liegt die Vermutung nahe, daß dieses Tier bereits vorgeschädigt war, und daß deshalb sein Tod nicht unmittelbar auf die Hämodilution zurückzuführen ist. Ein zweites Tier (Nr. 76) starb nach völlig normalem Versuchsablauf am dritten postoperativen Tag infolge Aspiration. Sektionsbefund: Fleischbrocken im linken Hauptbronchus, sonst makroskopisch kein pathologischer Befund. Die Todesursache dieses Tieres steht somit ebenfalls nicht in direktem Zusammenhang mit der Hämodilution.

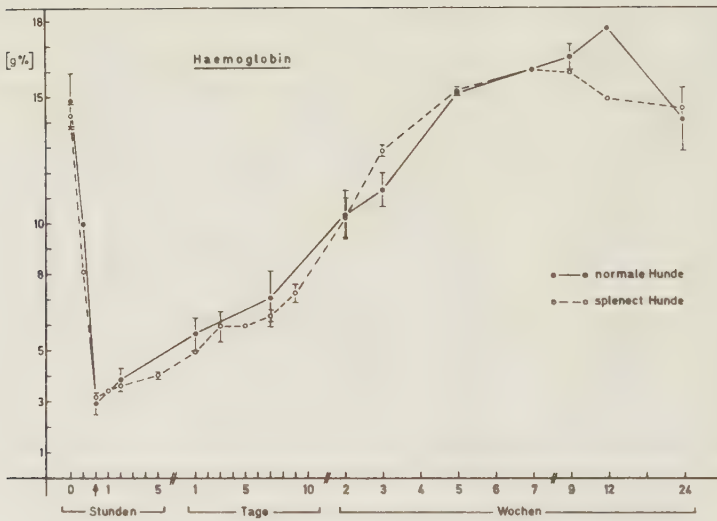
Tabelle 12

Veränderung des arteriellen Mitteldruckes (P. art.), des zentralvenösen Druckes (P. ven.), des arteriellen pH, des arteriellen pCO_2 , der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVD) sowie der Alkalireserve (AR) während extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex bei splenektomierten Tieren. Angegeben sind jeweils die Ausgangswerte und die Werte bei maximaler Hämodilution. Die letzte Spalte zeigt die Überlebenszeit und die Todesursachen.

Vers. P. art.		P. ven.		pH art.		pCO_2 art.		AVD		AR		Überlebenszeit	
Nr.	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	(%)	mval/l			Todesursachen	
62	96	96	2,5	5,2	7,203	7,280	43,7	35,3	15,5	25,5	15,8	16,0	langzeitig
72	140	96	1,3	2,8	7,315	7,163!	39,5	48,0	19,0	49,5!	19,5	15,0	12 Stunden
76	120	132	0,2	3,1	7,238	7,337	40,2	25,0	7,75	25,5	16,5	16,8	Lungenödem
78	124	132	0,8	1,2	7,434	7,303	42,5	28,3	12,0	30,0	14,7	14,4	3 Tage
													Aspiration
													langzeitig
M_w	120	114	1,2	3,1	7,297	7,271	41,5	34,2	13,6	32,6	16,6	15,6	
$\pm s_x$	9	10	0,5	0,8	0,051	0,038	1,0	5,1	2,4	5,7	1,0	0,5	

Abbildung 5

Verhalten der Hämoglobinkonzentration (g%) während und bis 1/2 Jahr nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex bei normalen und splenektomierten Tieren (n = 5)



b) Hämodilutionsverlauf nach Splenektomie

Der Hämodilutionsverlauf zeigte bei den Versuchen an splenektomierten Tieren im Vergleich zu analogen Versuchen an Normaltieren wesentliche Unterschiede:

Tab. 13 zeigt, daß zum Erreichen des Hämatokritminimums die Anzahl der Austauschschritte sowie die ausgetauschte Flüssigkeitsmenge kleiner als bei Normaltieren waren. Besonders auffällig ist die Tatsache, daß bei den splenektomierten Tieren 37% weniger Erythrozyten entzogen werden mußten, um den gleichen Dilutionseffekt wie bei Normaltieren zu erzielen. Kein Unterschied bestand dagegen hinsichtlich der Veränderungen hämodynamischer Parameter. Mit Ausnahme des bereits erwähnten Tieres (Nr. 72) entsprachen die Veränderungen sämtlicher Kreislaufgrößen den bei Normaltieren während und nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex ermittelten Werten.

c) Der Verlauf der Hämoglobinrestitution nach Hämodilution beim splenektomierten Hund

Um zu prüfen, ob die Milz, welche beim Hund ein Speicherorgan für Erythrozyten darstellt, einen direkten Einfluß auf die Hämoglobin- und Hämatokritrestitution nach Verdünnungsanämie besitzt, wurde nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex die Hämoglobinkonzentration und der Hämatokrit über sechs Monate kontrolliert. Als Vergleich diente eine Gruppe von Normaltieren, die ebenfalls mit Macrodex hämodiluiert worden waren (Tab. 14). Die Tiere beider Gruppen wurden 14 Tage nach Hämodilution in einen Freiluftzwinger gebracht und dort ohne jegliche Therapie gehalten. Die Abbildung 5 zeigt, daß die Entfernung der Milz auf die Restitution der Hämoglobinkonzentration keinen Einfluß hatte, da in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren.

Tabelle 13

Anzahl der Hämodilutionsschritte, erreichtes Hämatokrit-(%) und Hämoglobin-(g%) Minimum, Infusionsmenge (ml/kgKG) und entzogene Erythrozyten (Zellen/kgKG) bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex an splenektomierten (oben) und nicht splenektomierten Tieren. (unten)

Vers. Nr.	Anzahl d. Aust.	Hkt- Minimum	Hb- Minimum	Infus.- menge	entzogene Erythrozyten
62	8	10,15	3,42	80	170×10^9
72	8	7,0	2,78	78	198×10^9
76	8	9,75	3,46	79	258×10^9
78	10	7,5	2,71	100	247×10^9
M_w	8,5	8,6	3,09	84	218×10^9
$\pm s\bar{x}$	0,5	0,8	0,20	5	21×10^9
Normaltiere:					$p < 0,001$
M_w	10,6	7,2	2,98	106	344×10^9
$\pm s\bar{x}$	1,6	0,2	0,06	16	20×10^9

Tabelle 14

Veränderung von Hämatokrit (%) und Hämoglobinkonzentration (g%) während und bis 1/2 Jahr nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex bei splenektomierten im Vergleich zu nicht splenektomierten Tieren.

Bezeichnungen siehe Tabelle 3.

Zeit	Hämatokrit (%)		Hämoglobin (g%)	
	splenekt.	nicht splenekt.	splenekt.	nicht splenekt.
	$M_w \pm s\bar{x}$	$M_w \pm s\bar{x}$	$M_w \pm s\bar{x}$	$M_w \pm s\bar{x}$
0	37,3 $\pm$ 1,8	42,6 $\pm$ 2,1	14,29 $\pm$ 0,40	14,84 $\pm$ 1,10
30	22,0 $\pm$ 0,8	26,7 $\pm$ 0,8	8,09 $\pm$ 0,18	9,99 $\pm$ 0,49
M	8,6 $\pm$ 0,8	7,8 $\pm$ 0,5	3,16 $\pm$ 0,20	2,84 $\pm$ 0,11
1 ^h	9,7 $\pm$ 0,6	- -	3,43 $\pm$ 0,24	-- --
2 ^h	10,8 $\pm$ 0,7	10,3 $\pm$ 1,0	3,65 $\pm$ 0,24	3,85 $\pm$ 0,48
5 ^h	12,1 $\pm$ 0,7	- -	4,04 $\pm$ 0,19	-- --
1 ^d	14,0 $\pm$ 0,5	17,1 $\pm$ 0,7	4,94 $\pm$ 0,47	5,66 $\pm$ 0,66
3 ^d	18,8 $\pm$ 4,7	- -	5,95 $\pm$ 0,54	-- --
5 ^d	19,3 $\pm$ 4,4	- -	5,96 $\pm$ 0,39	-- --
7 ^d	17,5 $\pm$ 2,5	21,8 $\pm$ 3,1	6,36 $\pm$ 0,12	7,05 $\pm$ 1,12
9 ^d	20,5 $\pm$ 0,4	- -	7,26 $\pm$ 0,34	-- --
12 ^d	21,3 $\pm$ 1,8	- -	8,38 $\pm$ 0,44	-- --
2 ^{Wo}	25,3 $\pm$ 2,8	28,4 $\pm$ 3,0	10,21 $\pm$ 0,60	10,34 $\pm$ 0,92
3 ^{Wo}	24,8 $\pm$ 0,3	31,3 $\pm$ 1,5	12,87 $\pm$ 0,24	11,31 $\pm$ 0,70
5 ^{Wo}	34,5 $\pm$ 1,0	39,7 $\pm$ 1,3	15,24 $\pm$ 0,13	15,13 $\pm$ 1,29
7 ^{Wo}	34,5 $\pm$ 1,8	- -	16,06 $\pm$ 0,64	-- --
9 ^{Wo}	40,5 $\pm$ 2,0	41,2 $\pm$ 2,6	15,97 $\pm$ 0,79	16,60 $\pm$ 0,48
12 ^{Wo}	47,0 $\pm$ 1,6	50,8 $\pm$ 4,4	14,93 $\pm$ 0,32	17,72 $\pm$ 0,66
26 ^{Wo}	40,5 $\pm$ 2,3	41,0 $\pm$ 3,1	14,54 $\pm$ 1,07	14,06 $\pm$ 1,28

D. DISKUSSION

I. Überleben akuter isovolämischer Hämodilution

1) Hämodilutionsverlauf

Eine akute Verminderung des Hämatokrit auf 7,5% wurde bei isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 ohne spezielle Therapie und ohne Erythrozytenrückgabe von 100% der Tiere überlebt. Ein Tier dieser Gruppe (C Nr. 89) überlebte sogar bei einem Hämatokritwert von 6,5% ohne Komplikationen.

Überlebensraten von 100% bei isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 auf einen Hämatokritwert von 7,5% geben auch Meßmer (79) und Holper (63) an. Takaori (143) fand bei isovolämischer Hämodilution mit Dextran 70 bis zu Hämatokritwerten von 8% eine Überlebensrate von 80%. Eine 80%ige Überlebensrate teilt Johansen (65) mit, der unter fixierter Beatmung mit reinem Sauerstoff den Hämatokrit zunächst auf 6%, später auf 2 - 4% senkte und anschließend die Tiere normaler Raumluft aussetzte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind bei Versuchen, in denen die Hämodilution in gleicher Weise mit OPG durchgeführt worden war, ungünstiger als in der Dextrangruppe. Von fünf Tieren überlebten nur zwei langfristig. Für extreme isovolämische Hämodilution mit Haemaccel auf einen Hämatokrit von 7,5% teilt Sunder-Plassmann (140) eine Überlebensrate von 10% mit, bei isovolämischer Hämodilution mit Physiogel beträgt die von ihm angegebene Überlebensrate 40%. Gelatinepräparate gleich welcher Art sind daher für akute isovolämische Hämodilution auf einen Hämatokrit von 7,5% ungeeignet. Bei Hämodilution mittels Dextranlösung können dagegen extrem niedrige Hämatokritwerte um 7,5% von Hunden gefahrlos langfristig überlebt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten weiterhin den signifikant stärkeren Verdünnungseffekt von Dextranlösungen im Vergleich zu Gelatinepräparaten ($p < 0,005$), welcher zuerst von Sunder-Plassmann (140) beschrieben wurde. Alle Gelatinepräparate verhalten sich hinsichtlich ihres Dilutionseffektes

ähnlich. Tab. 15 zeigt, daß bei einem Vergleich der Ergebnisse von Sunder-Plassmann mit den entsprechenden Werten der eigenen Versuche weitgehende Übereinstimmung besteht. Trotz des unterschiedlichen Verdünnungseffektes von Gelatinepräparaten und Dextran 60 war die Gesamtmenge der entzogenen Erythrozyten in allen Versuchsgruppen nahezu gleich. Die unterschiedlichen Überlebensraten können daher nicht damit begründet werden, daß bei Hämodilution mit Gelatine wegen des höheren Austauschvolumens mehr Erythrozyten entzogen würden.

In auffallendem Gegensatz zu den oben beschriebenen Befunden stehen die Versuchsergebnisse von Schmidt und Schmier (120). In drei Versuchsgruppen senkten sie durch Hämodilution mit Plasma, Macrodex und Haemaccel die Hämoglobinkonzentration von Hunden auf Werte zwischen 7 - 4,8 g%. Trotz Reinfusion aller entzogenen Erythrozyten überlebte kein Versuchstier langfristig, die Überlebenszeiten betrugen bei Plasmainfusion fünf Stunden, bei Macrodex vier Stunden und bei Haemaccel vierzehn Stunden. Die Ergebnisse der drei Versuchsgruppen sind weder untereinander noch mit den hier beschriebenen Versuchen zu vergleichen. Die unterschiedlichen Überlebenszeiten bei den einzelnen Präparaten können methodisch bedingt sein, da jeder Versuchsgruppe unterschiedliche Mengen von Ersatzmittel infundiert wurden; ferner erfolgte die Erythrozytenrückgabe in der Dextrangruppe nach zehn Stunden, in der Gelatinegruppe dagegen bereits nach 6,5 Stunden.

Tabelle 15

Vergleich von Verdünnungseffekt und entzogenen Erythrozyten (ml/kgKG) bei extremer Hämodilution mit verschiedenen Kolloiden. Die Versuche mit Haemaccel (Sunder-Plassmann, 1969, erste Spalte) wurden mit hypervolämischem Austausch (2,5 : 1) durchgeführt; alle anderen Werte stammen von Versuchen bei isovolämischer Hämodilution.

Präparat Autor Jahr	Hb-Minimum (g%)	Anzahl der Aus- tausche	Infus. - menge ml/kgKG	entz. Erythrozyt. ml/kgKG
Haemaccel Sunder-P. 1969	2,7	13	302 [*]	27,3 ± 1,6
Haemaccel eigene Vers. 1969	2,9	15,4	154 ± 14	26,3 ± 1,2
Physiogel Sunder-P. 1969	2,5	13	130 ± 12	---
Gelifundol eigene Vers. 1970	3,2	13,5	135 ± 7	21,6 ± 1,7
Macrodex 6% Hase 1970	2,8	---	---	24,0 ± 3,3
Macrodex 6% eigene Vers. 1968	2,98	10,6	106 ± 16	25,2 ± 1,1

* Austausch hypervol.: 1 Teil Blut gegen 2,5 Teile Gelatine!

Mit den vorliegenden Resultaten können die Ergebnisse von Rentrop et al. (108), Schmidt und Schmier (120) nicht übereinstimmen, da unterschiedliche Hämodilutionsverfahren angewandt wurden. Rentrop et al. wählten als Parameter für das Infusionsvolumen den arteriellen Mitteldruck. Sie infundierten jeweils diejenige Menge an Ersatzmittel, die zur Konstanthaltung des arteriellen Mitteldrucks notwendig war. Um aber die präparatspezifische Volumenwirkung verschiedener Kolloide vergleichen zu können, muß bei Hämodilution eine bestimmte Blutmenge gegen die gleiche Menge Ersatzflüssigkeit ausgetauscht werden. Die isovolämische Hämodilution als Versuchsmodell bietet den Vorteil, überprüfen zu können, ob ein Volumenersatzmittel die adäquate Volumenwirkung in vivo aufweist. Die vorliegenden Ergebnisse haben gezeigt, daß die Volumenwirkung von Gelatine bei isovolämischem Austausch nicht ausreicht, um das Blutvolumen konstant zu halten; die resultierende Hypovolämie ist damit als Ursache der verkürzten Überlebenszeit zu betrachten.

Splenektomierte Tiere überleben isovolämische Hämodilution mit Dextran 60 auf ein Hämatokritminimum von 8% ebenfalls langfristig. Grundsätzlich besteht während und nach isovolämischer Hämodilution mit Dextran kein Unterschied zu Normaltieren, mit der Ausnahme, daß ein definierter Dilutionsgrad auf Grund der fehlenden Milzentspeicherung schneller und mit weniger Austauschen als bei nicht splenektomierten Tieren erreicht werden kann.

2) Restitution des Hämoglobin

Die extreme isovolämische Hämodilution führte in den vorliegenden Versuchen zu einer akuten Verminderung der Hämoglobinkonzentration des Blutes auf ca. 3 g%. Um untersuchen zu können, welchen Einfluß die Milz auf die Hämoglobinrestitution nach Hämodilution hat, wurde die Hämoglobinkonzentration der Tiere über einen Zeitraum von einem halben Jahr kontrolliert und mit der Hämoglobinrestitution in gleicher Weise diluierter, nicht splenektomierter Tiere verglichen.

Es zeigte sich, daß die akute Verdünnungsanämie einen starken, die Erythropoese fördernden Reiz darstellt, welcher innerhalb von sieben Wochen zu

einer überschießenden Hämoglobinrestitution führt. Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten bestand hinsichtlich der Hämoglobinrestitution kein signifikanter Unterschied zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren.

Der Einfluß der Milz auf qualitative Erythrozyteneigenschaften wie Form und osmotische Resistenz ist bekannt (19); ebenso sicher ist ihre Funktion bei der "Blutmauserung" (24, 57, 114). Die humoralen Wirkungen der Milz auf die Erythropoese sind dagegen nicht eindeutig geklärt (25).

Die einzige experimentell gesicherte humorale Wirkung der Milz ist ihre Beteiligung an der Normoblastenentkernung, da nach Splenektomie im peripheren Blut vermehrt kernhaltige rote Zellen auftreten (98). Hinsichtlich einer möglichen Erythropoetinbildung in der Milz liegen sich einander widersprechende Versuchsergebnisse vor. Während Waldmann et al. (147), Alexanian (4) und Bajusz et al. (12) eine Hemmung der Erythropoese nach Splenektomie nachweisen konnten, fanden andere Autoren (41, 96, 99, 102, 104, 116, 135, 151) keinen Einfluß der Milz auf die Erythropoese.

Die vorliegenden Versuche mittels extremer Verdünnungsanämie können einen Beitrag zur Klärung dieser Frage liefern, da Blutverluste einen stimulierenden Effekt auf die Erythropoese ausüben (88, 90, 96, 97, 116). Nach der extremen Verminderung der Erythrozytenzahl wären zwischen splenektomierten und nicht splenektomierten Tieren hinsichtlich der Hämoglobinrestitution Unterschiede zu erwarten gewesen. Da sich aber nach extremer Hämodilution in den vorliegenden Versuchen die Hämoglobinrestitution bei splenektomierten Tieren nicht anders verhielt als bei Normaltieren, steht fest, daß ein Fehlen der Milz auf die Hämoglobinrestitution nach Verdünnungsanämie keinen Einfluß hat.

Nicht beantworten läßt sich auf Grund dieser Versuche die Frage nach dem Bildungsort für Erythropoetin. Eine genau lokalisierte extrarenale Erythropoetinbildung ist außer in Tumoren noch nicht beschrieben worden. Fried et al. (33) konnten nach Nephrektomie unter dem Einfluß massiver Hypoxie zwar eine extrarenale Erythropoetinbildung nachweisen, den genauen Bil-

dungsort fanden sie jedoch nicht.

3) Restitution der Plasmaproteine

Jeder Blutverlust ist mit einem Verlust an Plasmaproteinen verbunden. Um die Restitution der Plasmaproteine nach extremer isovolämischer Hämodilution mit Macrodex zu kontrollieren, wurde bei einem Kollektiv von sieben Hunden das Verhalten der Plasmaproteinkonzentration während und bis fünf Wochen nach dem Versuch gemessen.

Die Restitutionsrate der Plasmaproteine ist von zwei Faktoren abhängig (111):

- a) von der Höhe des Blutverlustes, und
- b) von der Art der Volumentherapie.

Hunde können Blutverluste von ca. 30% ihres Blutvolumens ohne jegliche Therapie überleben (14). Unmittelbar nach dem Blutverlust gelangt zur Auffüllung des Blutvolumens eiweißarme Flüssigkeit in die Gefäßbahn (28, 132). Gleichzeitig beginnt der Einstrom von kolloid-osmotisch wirksamem Protein (Albumin). Die prozentual größte Albuminmenge gelangt aus dem Lymphsystem via ductus thoracicus in den Intravasalraum (14, 21, 70). Eine erhöhte Eiweißsynthese als primärer Faktor für die Restitution der Plasmaproteine spielt nach Birke et al. (14) dagegen keine Rolle, da die Proteinkonzentration wesentlich schneller ansteigt, als es auf Grund einer vermehrten Proteinsynthese möglich wäre.

Für Blutverluste von 20 - 30% des Blutvolumens werden als Restitutionsrate der Plasmaproteine folgende Werte angegeben:

Pareira et al.	(1960) (94)	95% in 24 Stunden
Cope u. Litwin	(1962) (21)	73% in 24 Stunden
Birke et al.	(1966) (14)	93% in 24 Stunden
Birke et al.	(1966) (14)	98% in 48 Stunden
Rieger	(1967) (112)	95% in 48 Stunden

Erfolgt dagegen eine Volumentherapie, so wird die Plasmaproteinrestitution nach Blutverlusten hierdurch in Abhängigkeit vom Ersatzmittel beeinflusst (111). Kristalloide haben einen geringen Einfluß auf die Proteinrestitution; wie Liljedahl et al. (70) gezeigt haben, unterscheidet sich der Albumineinstrom über die Lymphe und aus dem Extravasalraum nicht signifikant von den Werten unbehandelter Kontrolltiere. Die Ursache hierfür ist, daß die Kristalloidinfusion letztlich nur eine Wasserzufuhr in die Gefäßbahn darstellt, wodurch eine Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes verhindert wird. Auf Grund des onkotischen Gradienten strömt deshalb Albumin in gleicher Weise wie bei den unbehandelten Tieren in den Intravasalraum ein. Weiterhin wurde auch kein Einfluß von Kristalloidlösungen auf die Proteinsynthese festgestellt (112).

Im Gegensatz hierzu wird der Einstrom von Protein nach Volumentherapie mit kolloidalen Lösungen signifikant vermindert. Rieger (113) fand bei Ersatz eines Blutverlustes von 30% durch Dextran 60 und Physiogel, daß der Serumproteinspiegel innerhalb von 48 Stunden nur 70-80% seines Ausgangswertes erreichte. Wie die vorliegenden Versuche gezeigt haben, steigt die Proteinkonzentration nach Ersatz von 80% des Blutvolumens innerhalb von 48 Stunden nur auf 45% des Ausgangswertes an. Vergleicht man die Ergebnisse von Rieger (113) mit den eigenen Ergebnissen, so ergibt sich bei Anwendung von Dextran eine direkte Beziehung zwischen der Höhe des Blutverlustes und der Restitutionsgeschwindigkeit der Plasmaproteine.

Die Restitutionsrate der verschiedenen Plasmaproteinfraktionen ist nicht einheitlich. α und β Proteine haben ihre Ausgangskonzentration bereits drei Tage nach der Hämodilution erreicht, während die Restitution der γ -Globuline nach neun Tagen abgeschlossen wird. Erst 21 Tage später ist dagegen die Albuminkonzentration auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Als Ursache dieser verzögerten Albuminrestitution wird von Rieger (113) ein direkter Dextraneinfluß auf die Albuminsynthese diskutiert. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen könnte dieser Effekt jedoch auch durch eine indirekte Wirkung von Dextran erklärt werden:

Da der Proteineinstrom nach Blutverlusten primär der Aufrechterhaltung

des normalen onkotischen Druckes dient, würde ein rascher Einstrom von Protein nur bei Absinken des intravasal wirksamen kolloidosmotischen Druckes erforderlich. Durch den Blutaustausch mit hyperonkotischer Dextranlösung müßte der kolloidosmotische Druck trotz Proteinentzug in Abhängigkeit von der renalen Dextranelimination aufrechterhalten werden. Aus diesem Grunde bestünde primär kein onkotischer Gradient zwischen Extra- und Intravasalraum, und deshalb wäre ein rascher Proteineinstrom gar nicht möglich. In neueren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (Hase, Mandler) (54, 77) konnte tatsächlich gezeigt werden, daß während und nach extremer Hämodilution mit Dextran 60 der kolloidosmotische Druck nie unter den Ausgangswert absinkt.

Die in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesene kontinuierliche Restitution des Albumin spricht ebenfalls gegen die Interpretation Riegers (113); bei einer dextranbedingten Hemmung der Eiweißsynthese wäre nämlich nach vollständiger Dextranelimination am siebten Tag eine sprunghafte Zunahme des Albumineinstroms zu erwarten gewesen. Bei der täglichen Untersuchung der Versuchstiere konnten nach der Hämodilution keine Ödeme festgestellt werden. Auch dieser klinische Befund spricht dafür, daß die H_2O -Bindungskapazität der Serumgesamtkolloide trotz der geringen Albuminkonzentration zu keinem Zeitpunkt auf einen kritischen Wert erniedrigt war.

Damit stimmen die vorliegenden Ergebnisse mit den Befunden von Schwartzkopff (124) überein, der im Gegensatz zu Rieger (113) ebenfalls nur einen indirekten Einfluß des Dextran auf die Albuminrestitution feststellte und zeigte, daß der Albumineinstrom nur deshalb verlangsamt ist, weil die Infusion von Dextranlösung den kolloidosmotischen Effekt von Albumin kompensieren kann.

Ein direkter Hinweis für einen Einfluß von Dextran 60 auf die Albuminsynthese ergibt sich somit aus den vorliegenden Versuchen nicht. Dagegen liegen Befunde von Oratz et al. (93) vor, wonach hochmolekulare Dextrane (Mw 280000) in 8%iger Lösung beim Kaninchen die Albuminsynthese signifikant vermindern sollen. Da derartige Dextrane auf Grund ihrer übrigen Nebenwirkungen von der klinischen Anwendung ausgeschlossen sind, kann durch diesen Befund die

Interpretation der Ergebnisse bei extremer Hämodilution mit Dextran 60 nicht beeinträchtigt werden.

4) Verteilung und Ausscheidung von Kolloiden

Nach Infusion von Kolloiden werden diese im Körper verteilt, wobei die Moleküle die Gefäßbahn in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht verlassen können. Untersuchungen von Arturson und Granath et al. (8, 42) zeigten, daß für Dextranmoleküle eine direkte Beziehung zwischen Ausscheidungsrate und -zeit einerseits und dem Molekulargewicht andererseits besteht. Bei niedermolekularem Dextran (Mw 15000) fanden sie eine Ausscheidungsrate von 100%, während die renale Clearance für Dextran 60 sehr gering ist. Daher sind bei Volumensubstitution mit Dextran 60 noch nach fünf bis sieben Stunden 50% der Dextranmoleküle intravasal nachweisbar. Unabhängig von der Infusionsdauer fanden zum Beispiel Ahnefeld und Harrison (2, 53) nach Infusionsende noch keine Abnahme des Intravasalvolumens, das heißt, daß Dextran 60 in ausreichender Konzentration in der Gefäßbahn retiniert wird.

Bei Infusion von Gelatine dagegen konnten Hoffman und Kozoll (61) am Ende der Infusion nur noch 55 % der zugeführten Menge intravasal nachweisen. 23% waren bereits im Urin ausgeschieden und 22% ins Interstitium abfiltriert worden. Zekorn (154) weist darauf hin, daß eine völlige Elimination der niedermolekularen Gelatineanteile innerhalb von 40 Minuten erfolgt. Ohne Kenntnis der Molekulargewichtsverteilung der intravasal verbleibenden Gelatinemoleküle wäre dieser Effekt nicht anders als im Sinne eines minimalen Volumeneffektes dieses Kolloids zu interpretieren. Die schnelle Ausscheidung der niedermolekularen Gelatineanteile führt zu einer starken Abnahme der onkotisch wirksamen intravasalen Gelatinekonzentration. Da aber der Einstrom körpereigener Kolloide (Albumin) stark zeitabhängig ist, kann das Intravasalvolumen nicht aufrechterhalten werden - es resultiert eine ausgeprägte Hypovolämie. Diese gefährliche Hypovolämie kann dagegen durch Anwendung von Dextran 60 vermieden werden, da dessen Molekulargewichtsverteilung den Erfordernissen einer langdauernden Intravasalwirkung entspricht.

II. Die Bedeutung des Intravasalvolumens für die Adaptation an die akut verminderte O_2 -Kapazität

1) Adaptationsmechanismen

Neben den im vorhergehenden Abschnitt diskutierten quantitativen Veränderungen der Serumkolloidzusammensetzung führt extreme isovolämische Hämodilution gleichzeitig durch eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration zur Herabsetzung der O_2 -Kapazität des Blutes. Der Organismus muß sich an die verminderte O_2 -Kapazität adaptieren, um die extreme Blutverdünnung überleben zu können. Ein konstantes Blutvolumen ist die wichtigste Voraussetzung für die Kompensation der verminderten O_2 -Kapazität des Blutes. Ohne Normovolämie können die folgenden für isovolämische Hämodilution gültigen Adaptationsmechnismen nicht ausreichend wirksam werden.

a) Herzminutenvolumen-Steigerung

Die Steigerung des Herzminutenvolumens durch Hämodilution ist experimentell vielfach bewiesen worden (29, 31, 63, 71, 80, 101, 118, 137, 138).

Zwischen Volumenwirkung des zur Hämodilution verwendeten Präparates und Herzminutenvolumen-Steigerung besteht ein enger Zusammenhang. Aus diesem Grunde zeigen die Ergebnisse bei Hämodilution mit Kristalloiden die prozentual geringste Zunahme des Herzminutenvolumens (50, 117, 142), während die Herzminutenvolumen-Steigerung bei Hämodilution mit Kolloiden signifikant größer ist. (32, 56, 63, 65, 87, 140, 141). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch klar, daß zwischen den verschiedenen Kolloiden erhebliche Unterschiede bestehen: im Vergleich zu Dextranlösung waren mit Gelatinelösung nur geringe Herzminutenvolumen-Zunahmen erzielbar. Von Sunder-Plassmann (140) wurde nachgewiesen, daß zwischen Herzminutenvolumen-Steigerung und Volumenwirkung einer Gelatinelösung eine direkte Beziehung besteht. Bei isovolämischer Hämodilution bis zu

einem Hämatokrit von 7,5% mit Haemaccel betrug die Herzminutenvolumen-Steigerung in seinen Versuchen 41 - 53%, dagegen bewirkte ein hypervolämischer Blutaustausch eine Zunahme des Herzminutenvolumens um 107%, wenn das Blutvolumen durch Nachinfusion von Haemaccel konstant gehalten wurde. Alle für isovolämische Hämodilution mit Dextran 60 beziehungsweise 70 mitgeteilten Werte der adaptativen Steigerung des Herzminutenvolumens betrugen bei Hämatokritwerten von 16 bis 6% 70 bis 115%; sie liegen damit deutlich höher als die für Gelatinelösung angegebenen Werte (29, 38, 56, 63, 65, 71, 81, 87, 141).

b) Senkung der Blutviskosität

Die Verminderung des Hämatokrit während akuter Hämodilution hat eine Abnahme der Gesamtviskosität zur Folge (109, 150). Vergleichende Untersuchungen von Sunder-Plassmann (139) beweisen, daß bei extremer isovolämischer Hämodilution die Gesamtblutviskosität in vivo stärker gesenkt wird, als es auf Grund von in vitro Untersuchungen zu erwarten wäre.

c) Zunahme des venösen Rückstroms

Die Verminderung der Blutviskosität wirkt sich vor allem im Kapazitätssystem aus und verursacht eine Erhöhung des venösen Rückstroms, der in den vorliegenden Versuchen übereinstimmend mit anderen Autoren (32, 63, 87, 143) an der Zunahme des rechten Vorhofdruckes beobachtet werden konnte. Dieser Effekt tritt jedoch nur bei isovolämischer Hämodilution mit Dextranlösung auf, bei Hämodilution mit Gelatinelösung sinkt der rechte Vorhofdruck dagegen als Ausdruck der sich entwickelnden Hypovolämie kontinuierlich ab.

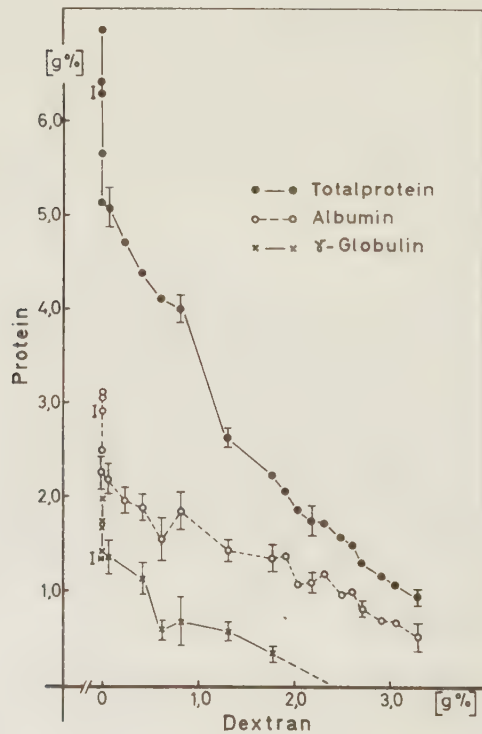
2) Die effektive Kolloidkonzentration als Voraussetzung für die Normovolämie

Mittels der Versuche über den Volumeneffekt und die Verteilung von Kolloiden konnte direkt gezeigt werden, daß das zirkulierende Blutvolumen bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 konstant bleibt beziehungsweise leicht ansteigt (Abb. 2). Die Messung des Thiosulfatraumes ergab, daß zwischen Intra- und Extrazellulärraum keine signifikanten Unterschiede auftraten. Diese Ergebnisse stimmen demnach mit denen anderer Autoren überein, die bei extremer Hämodilution mit Dextranlösung ebenfalls keine Abnahme des Blutvolumens feststellten (29, 32, 56, 63, 81, 101, 137, 143). Bei isovolämischer Hämodilution kann demnach das Intra-vascularvolumen selbst bei Ersatz großer Blutmengen durch Dextran 60 konstant gehalten werden. In den vorliegenden Versuchen nahm zwar die Gesamtproteinkonzentration bis auf 0,94 g% ab, aber eine Verminderung des intravasalen kolloidosmotischen Druckes konnte verhindert werden, da die gleichzeitige Steigerung der Dextrankonzentration auf 3,3 g% den Ausfall der Serumproteine kompensieren konnte. Der Ausscheidung von Dextranfraktionen mit niedrigem Molekulargewicht kommt bei Volumenersatz mit Dextran 60 keine große Bedeutung zu, da der prozentuale Anteil dieser Fraktion gering ist (8). Wie die im vorhergehenden Abschnitt diskutierten Messungen von Mandler und Hase zeigen, nimmt der kolloidosmotische Druck des Serums während extremer isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 nicht ab. Damit konnte bewiesen werden, daß genügend Dextranmoleküle in der Gefäßbahn bleiben, und ein Flüssigkeitsabstrom in den Extravascularraum verhindert wird. Die effektive Kolloidkonzentration wird also auch nach extremer Hämodilution konstant gehalten, denn die bereits besprochenen Ergebnisse haben gezeigt, daß Proteinrestitution und Dextranelimination miteinander korrelieren (Abb. 6).

Im Gegensatz dazu spricht die in den vorliegenden Versuchen nachgewiesene Diuresesteigerung nach Blutersatz mit Haemaccel für eine schnelle renale Ausscheidung von Gelatinelösungen, die auch von anderen Autoren beschrieben wird (46, 49, 55, 73). Neben der Diuresesteige-

Abbildung 6

Das für die effektive Gesamtkolloidkonzentration entscheidende Verhalten von Dextran- und Proteinkonzentration. Beim Wert 3,3g% Dextrankonzentration liegt das Minimum der Proteinkonzentration - mit Abnahme der Dextrankonzentration steigt die Proteinkonzentration wieder an und erreicht bei einem Serum-Dextrangehalt von 0g% den Ausgangswert I, der daraufhin reaktiv überschritten wird. Gleiches Verhalten zeigen Albumin und γ -Globulin.



rung zeigt die Zunahme des Extrazellulärtraumes, daß der kontinuierliche Abfall des Blutvolumens nach Gelatineinfusion auf einer transkapillären Flüssigkeitsverteilung beruht. Daß eine transkapilläre Filtration von Gelatinemolekülen vorliegt, ist wahrscheinlich, kann jedoch nicht sicher bewiesen werden, da bisher ein quantitativer Nachweis von Gelatine im Extravasaalraum nicht möglich ist. Die gemessene Zunahme des Extrazellulärtraumes um 25% könnte auch durch einen kolloidfreien Wasserabstrom aus der Gefäßbahn verursacht werden.

Die Diuresesteigerung führt infolge der Ausscheidung der onkotisch aktiven, kleinen Moleküle zu einer Reduktion der effektiven Kolloidkonzentration des Blutes, welche letztlich den Grad der resultierenden Hypovolämie bestimmt. Für die Aufrechterhaltung der Normovolämie ist demnach nicht primär die absolute Konzentration der jeweiligen Kolloide im Blut entscheidend, sondern deren Molekulargewichtsverteilung.

III. Die Normovolämie als Voraussetzung für die Steigerung der Sauerstoff-Transportkapazität

Die O_2 -Transportkapazität des Blutes errechnet sich aus dem Sauerstoffgehalt des Blutes ($Hb \text{ g\%} \times 1,34$) und dem Herzminutenvolumen. Während akuter Hämodilution nimmt durch die Verminderung der Hämoglobinkonzentration der O_2 -Blutgehalt kontinuierlich ab. Die O_2 -Transportkapazität kann daher nur dann aufrechterhalten werden, wenn der Abfall der O_2 -Kapazität durch einen Anstieg des Herzminutenvolumens kompensiert wird. Wie die bereits besprochenen Ergebnisse gezeigt haben, tritt bei akuter Hämodilution tatsächlich eine Steigerung des Herzminutenvolumens auf (29, 50, 63, 118, 140, 141).

Eine Grundvoraussetzung für die Steigerung des Herzminutenvolumens ist nach Untersuchungen von Sunder-Plassmann et al. (138) die Verminderung der Gesamtblutviskosität. Da die Gesamtblutviskosität bei isovolämischer Hämodilution im oberen Hämatokritbereich ($> 25\%$) exponentiell absinkt, resultiert in diesem Bereich trotz linearem Abfalls der O_2 -Kapazität eine überproportionale Herzminutenvolumensteigerung; hierdurch kann die O_2 -Trans-

portkapazität ungeachtet des abnehmenden O_2 -Blutgehaltes in Hämatokritbereichen von etwa 40 bis 22% konstant gehalten werden. Wie Versuche unserer Arbeitsgruppe gezeigt haben (140), konnte bei extremer isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 selbst bei einem Hämatokritwert von nur 22% immer noch eine O_2 -Transportkapazität von 100% gemessen werden, das heißt, bis zum Hämatokritwert von 22% ist die O_2 -Transportkapazität nicht unter den Ausgangswert abgefallen. Das Maximum der O_2 -Transportkapazität wurde bei Hämatokritwerten zwischen 30 und 35% gefunden; das bedeutet, daß durch isovolämische Hämodilution, jedoch nur unter der Voraussetzung der Normovolämie, in einem gewissen Hämatokritbereich sogar eine Steigerung der O_2 -Transportkapazität über den Ausgangswert erreicht werden kann. Diese Ergebnisse stimmen mit Ergebnissen von Crowell et al., Hint et al., Replogle et al. und Takaori et al. (26, 59, 109, 141) überein. Der theoretische Verlauf der O_2 -Transportkapazitätskurve im Hämatokritbereich von 0 bis 80% wurde erstmals von Hint et al. (59) angegeben; und die Versuche unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, daß der theoretisch zu erwartende Anstieg der O_2 -Transportkapazität über den Ausgangswert tatsächlich experimentell nachgewiesen werden kann (54, 63, 81, 140).

Die Untersuchungen von Sunder-Plassmann (140) ergaben jedoch, daß ein adäquater Anstieg von Herzminutenvolumen und O_2 -Transportkapazität nur möglich ist, wenn das Blutvolumen während der Hämodilution konstant gehalten wird. Da aber nach isovolämischem Blutersatz mit Gelatinelösungen stets eine Hypovolämie auftritt, wie die eigenen Versuche und Sunder-Plassmann (140) gezeigt haben, ist hierbei eine adäquate Herzminutenvolumenzunahme nicht möglich; mit fortschreitender Abnahme der O_2 -Transportkapazität entwickeln die Tiere deshalb ein immer größer werdendes O_2 -Defizit (140).

IV. Die limitierte Hämodilution als therapeutisches Prinzip

Auf Grund der Risiken der Bluttransfusion einerseits und der möglichen Vorteile einer limitierten Hämodilution andererseits, stellt sich die Frage, wann und in welchem Umfang der Anwendung von Blutersatzmitteln der Vorzug gegeben werden sollte.

1) Die Risiken der Bluttransfusion

Gegen eine Transfusion von Vollblut als Volumenersatz bestehen heute ernsthaftes Bedenken, weil damit echte Gefahren verbunden sind:

Sie bestehen in der Übertragung von Krankheiten, wobei der Serumhepatitis (ikterisch und 75% anikterisch) (22) die größte Bedeutung zukommt (46, 52, 62, 115). Außerdem kann es zu Intoxikationen durch Zitrat (17), Kalium (69) und Ammoniak (131) kommen. Zu beachten sind auch die Inkompatibilitäts- und hyperergischen Reaktionen (44, 121). Hinzu kommen der Nachteil der verzögerten Anwendbarkeit im akuten Notfall (z.B. Kreuzprobe ca. 30 min.) (128), sowie die begrenzte Vorratsmenge und Haltbarkeit

Die Indikation zur Bluttransfusion wird heute noch vielfach nicht mit der Strenge gestellt, welche in Anbetracht dieser Risiken zu fordern wäre. Der Anteil nicht aus vitaler Indikation durchgeführter Bluttransfusionen wird zur Zeit je nach Untersucher auf 35 bis 99% geschätzt (27, 37). Das bedeutet, daß in vielen Fällen die Gefahren der Bluttransfusion in keinem vertretbaren Verhältnis zum therapeutischen Effekt beim Patienten stehen.

Eine absolute Indikation zur Bluttransfusion ist nämlich erst dann gegeben, wenn die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus durch kritische Verminderung der Sauerstoffkapazität des Blutes gefährdet ist (Hämoglobin unter 10g%; Hämatokrit unter 30%). In solchen Fällen sollte heute im Sinne einer "gezielten Hämotherapie" (134) Konzentraten von gewaschenen Erythrozyten gegenüber Vollblut der Vorzug gegeben werden, da hierdurch sowohl die Gefahr der Hepatitisübertragung als auch das Risiko der Intoxikation und Sensibilisierung verringert wird.

2) Die Vorteile des erythrozytenfreien Blutersatzes

Ein Volumenersatz mit erythrozytenfreien Lösungen sollte immer dann durchgeführt werden, wenn die Sauerstoffkapazität hierdurch nicht kritisch gesenkt wird, und die in den vorliegenden Versuchen aufgezeigten positiven

Auswirkungen einer limitierten Hämodilution therapeutisch genutzt werden können. Die Verdünnung des Blutes durch erythrozytenfreie Lösungen führt zu einer Abnahme der Blutviskosität und bewirkt dadurch eine signifikante Verbesserung seiner Fließeigenschaften (31, 38, 51, 87, 109, 110, 119, 138). Der Anstieg des Herzminutenvolumens und die Förderung der Mikrozirkulation begünstigt die Sauerstoffversorgung des Gewebes. Diese protektive Wirkung auf die Gewebsversorgung besteht bei Vollbluttransfusionen nicht oder nur in geringem Umfang, da die bei Hypovolämie meist erhöhte Blutviskosität noch weiter gesteigert wird. Dafür dürften in erster Linie Erythrozytenaggregate, welche in Blutkonserven immer vorhanden sind, verantwortlich sein (Schneider) (122). Eine Steigerung der Gesamtblutviskosität jedoch bedeutet stets eine Verschlechterung der Mikrozirkulation. Auf Grund dieser Tatsachen scheint somit die Forderung berechtigt, daß beim Erwachsenen Blutverluste von 1000 bis 1500 ml ($\hat{=}$ 30% des Blutvolumens) primär nur durch erythrozytenfreie Lösungen ersetzt werden sollen, unter der Voraussetzung, daß bei dem entsprechenden Patienten keine chronische Anämie besteht und eine cardio-respiratorische Anpassung möglich ist (Meßmer, Gruber) (46, 78). Unter diesen Bedingungen dürfen während der Behandlung der Hämatokrit auf 30% und die Hämoglobinkonzentration auf 10 g% absinken. Erst wenn der Blutverlust mehr als 30% des zirkulierenden Blutvolumens beträgt, das heißt, wenn die oben angeführten Grenzwerte für Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration unterschritten werden, ist die Transfusion von Erythrozyten unbedingt notwendig.

3) Der erythrozytenfreie Blutersatz und die Wahl des Ersatzmittels

a) Blutersatz durch Kristalloidlösungen

Seit den Versuchen von Kronecker (1883) (68), der bei Hunden nach Ersatz von $1/2$ bis $2/3$ des Blutvolumens durch $\emptyset$, 6%ige NaCl-Lösung eine Überlebensrate von 100% erzielte, sind die Möglichkeiten eines ausschließlichen Volumenersatzes durch Kristalloidlösungen immer wieder untersucht worden. Die in jüngster Zeit vor allem von den amerikanischen Autoren Shires, Tetzlaff, Moyer et al. und Terry et al. (86, 126, 144, 145) empfohlene Methode, Blutver-

luste durch massive Infusionen von Ringer-Lactat Lösung zu ersetzen, muß mit erheblichen Vorbehalten betrachtet werden (46, 49). Im Tierexperiment zeigte Rush et al. (117), daß trotz Kristalloidinfusion der vierfachen Menge des entzogenen Blutes kein Tier eine Hämatokritsenkung auf 10% überlebte, entsprechende Resultate teilten Takaori und Safar (142) mit. Dagegen können bei Ersatz kleinerer Blutverluste bis 15% des Blutvolumens bessere Resultate erwartet werden (84). Dies ist nicht überraschend, da nach geringen bis mittleren Blutverlusten (bis maximal 1000 ml) beim Menschen der Albumineinstrom in die Gefäßbahn genügend rasch erfolgt und auf diese Weise kolloidosmotisch wirksames Protein vorhanden ist, um das Blutvolumen aufrechtzuerhalten.

Bei massiven Blutverlusten dagegen kann dieser Effekt nicht erwartet werden (siehe Kapitel I, 3). Nach Moore et al. (84) muß deshalb eine hypervolämische Volumentherapie mit Kristalloiden nach spätestens sechs Stunden wiederholt werden, wenn inzwischen keine kolloidhaltigen Lösungen infundiert wurden. Nach größeren Blutverlusten erscheint daher ein Volumenersatz allein durch Infusionen von Kristalloidlösungen wenig sinnvoll und ausreichend, da sich der Volumeneffekt schwer kontrollieren läßt; einerseits besteht die Gefahr einer Hypovolämie, andererseits droht jedoch gleichzeitig eine akute Kreislauf- und Nierenüberlastung mit konsekutivem Lungenödem und Rechtsherzversagen.

Die Tatsache, daß durch Gaben von Kristalloiden nach Blutverlusten dem Körper dringend benötigte Elektrolyte zugeführt werden (145), ist kein Argument gegen die gebräuchlichen kolloidalen Ersatzmittel, da diese ebenfalls physiologische Elektrolytmengen enthalten. Daher ist den kolloidalen Blutersatzmitteln der Vorzug bei der Volumentherapie zu geben.

b) Blutersatz durch kolloidale Lösungen

α) Blutersatz mit Plasmaprotein- und Albuminlösungen

Pasteurisierte Plasmaprotein- und Albuminlösungen sind hepatitissicher. Sie haben einen zuverlässigen Volumeneffekt und sind daher die einzigen

Plasmapräparate, die ohne Bedenken infundiert werden können. Da sie jedoch sehr teuer sind und nur in begrenzter Menge hergestellt werden können, stehen sie nur in sehr geringem Umfang für die Volumentherapie zur Verfügung (46).

ß) Blutersatz durch Gelatinelösungen

Die vorliegenden Ergebnisse bei extremer Hämodilution mit Gelatinelösungen haben gezeigt, daß nach Volumenersatz mit diesen Präparaten eine gefahrlose Senkung des Hämatokrit auf 7,5 % nicht möglich ist. Der von Sunder-Plassmann (140) angegebene kritische Wert für das Überleben akuter isovolämischer Hämodilution mit Haemaccel liegt bei einem Hämatokrit von 20%. Auf Grund des geringen Volumeneffektes von Gelatinelösungen treffen die gegenüber Kristalloidlösungen geäußerten Bedenken in gleichem Umfange auch für Gelatinelösungen zu. Hinzu kommt, daß eine Schnellinfusion von Gelatinelösungen (vor allem Haemaccel) äußerst gefährlich sein kann. Wie Meßmer et al. (82) gezeigt haben, führt die Schnellinfusion von Haemaccel beim Hund in 90% der Fälle zu einem bedrohlichen Blutdruckabfall (im Mittel von 120 auf 44 mmHg).

Durch eine neu eingeführte Modifikation des Herstellungsprozesses von Haemaccel scheint dieser auf einer Histaminausschüttung beruhende Effekt weitgehend ausschaltbar zu sein. (pers. Mitteilung der Behring-Werke) . Nur durch hypervolämischen Volumenersatz mittels Gelatinelösungen kann ein ausreichendes Intravasalvolumen erzielt werden, wenn nämlich die entzogene Blutmenge durch die 2,5fache Menge an Gelatinelösung ersetzt wird. Damit entsprechen Gelatinelösungen den Kristalloidlösungen (79, 140, 142).

γ) Blutersatz durch Dextranlösungen

Bei Verwendung von Dextran 60 konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, daß extreme isovolämische Hämodilution auf einen Hämatokrit von 7,5% beim Hund möglich ist und von 100% der Tiere langfristig überlebt wird. Auf Grund dieser eigenen Ergebnisse sowie auf Grund der Befunde von Holper, Meßmer et al., Johansen et al. und Takaori et al. (63, 65, 81, 143) ergibt sich, daß Dextran 60 für eine limitierte, erythrozytenfreie Volu-

mentherapie am besten geeignet ist. Ungünstige Nebenwirkungen wurden selbst bei den vorliegenden extremen Serum-Dextrankonzentration nicht beobachtet. Bei der klinisch üblichen Dosierung von Dextranlösungen (500 bis 1500 ml/Stunde) sind beim Erwachsenen maximale Dextrankonzentrationen von 0,5 bis 1,5 g% gemessen worden (7, 146), das heißt, daß derartig hohe Konzentrationen wie im Experiment nicht erreicht werden.

Als Nebenwirkungen nach Anwendung von Dextranpräparaten werden hauptsächlich Blutgerinnungsstörungen beschrieben (1, 16, 18, 64). Dabei handelt es sich meist um Untersuchungen mit Präparaten aus der Zeit der Dextranentwicklung. In diesen Präparaten war zum Teil noch sehr hochmolekulares Dextran enthalten. Zweifellos können Dextrane mit einem Molekulargewicht über 150000 in klinischer Dosierung die Blutgerinnung verzögern (46, 125). Untersuchungen der Molekulargewichtsverteilung haben aber ergeben, daß diese hochmolekularen Anteile in den heute klinisch verwendeten Dextranpräparaten nicht enthalten sind (8, 42). Mit diesen Präparaten (zum Beispiel Macrodex 6%) sind daher bei einer Dosierung von 500 bis 1500 ml auch keine pathologischen Gerinnungsveränderungen festzustellen (23, 92). In der vorliegenden Untersuchung trat selbst bei extrem hohen Dextrankonzentrationen (3,3 g%) beim Hund keine erhöhte Blutungsneigung auf; nach der Hämodilution konnten innere oder äußere Blutungen sowie Schleimhautblutungen weder makro- noch mikroskopisch beobachtet werden. Die Wundheilung der Tiere war immer völlig normal.

Auch für das in der Literatur beschriebene Auftreten von akutem Nierenversagen nach Dextraninfusionen (43, 74, 76, 85, 152) ergaben die eigenen Versuche keine Anhaltspunkte. Die Urinausscheidung der mit Dextran hämodiluierten Tiere war mit $1,53 \pm 0,4$ ml/kgKG Stunde im Bereich der Norm (Normalwert für die Urinausscheidung beim Hund nach Natscheff et al. (91) $1,2 \pm 0,4$ ml/kgKG Stunde). Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion konnte in keinem Fall festgestellt werden. In Übereinstimmung mit diesem Befund konnten andere Autoren, allerdings bei niedrigeren Konzentrationen, ebenfalls keine

nephrotoxische Wirkung von Dextran feststellen (10, 11, 13, 20, 34, 36, 39, 75, 100). Atik (11), Hinshaw et al. (58) und Snyder et al. (130) berichten vielmehr über einen protektiven Effekt von Dextranpräparaten bei drohendem Nierenversagen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 29 Hunden wurde mittels schrittweisen Blutersatzes durch gleiche Volumina kolloidaler Volumenersatzmittel der Hämatokrit akut auf im Mittel 7,5% gesenkt.

a) Übereinstimmend mit Befunden in der Literatur überlebten alle Tiere diese extreme Hämatokritsenkung, wenn die isovolämische Hämodilution mit Dextran 60 durchgeführt wurde. Bei isovolämischer Hämodilution mit Oxypolygelatine (Gelifundol) überlebten dagegen nur 2 von 5 Tieren.

b) Wie Hämodilutionsversuche an splenektomierten Tieren gezeigt haben, wird die Restitution des Hämoglobin von humoralen Milzfaktoren nicht beeinflusst.

c) Vergleichende Untersuchungen im akuten Experiment zeigten, daß bei isovolämischer Hämodilution mit Dextran 60 das Blutvolumen über die gesamte Versuchsdauer nahezu konstant bleibt, während es sich bei den mit Gelatine behandelten Tieren progressiv vermindert.

d) Auf Grund der Zunahme des Thiosulfatraumes sowie einer Erhöhung der Urinausscheidung kann der deutlich geringere Volumeneffekt der Gelatinelösung auf die zu kurze Verweildauer der Moleküle zurückgeführt werden.

e) Gleichzeitige Messungen der Dextrankonzentration sowie der Proteinkonzentration im Serum ergaben ein nahezu spiegelbildliches Verhalten zwischen Gesamtprotein- und Dextrankonzentration. 7 Tage nach der Hämodilution war Dextran im Serum nicht mehr nachweisbar, und die Serumeiweißkonzentration hatte den Ausgangswert fast wieder erreicht. Auf Grund der Eliminationscharakteristika von Dextran 60 kann somit auch bei extremer Hämodilution die Isoosmolarität des Plasmas und damit indirekt Normovolämie aufrechterhalten werden.

f) Normovolämie stellt die Voraussetzung für eine Adaptation an die akute Verminderung der Sauerstoff-Kapazität dar; durch überproportionale Steigerung des Herzminutenvolumens wird die Sauerstoff-Transportkapazität zunächst über den Ausgangswert gesteigert und erreicht kritische Werte

erst bei einem Hämatokrit unter 20%.

g) Die Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Anwendung einer limitierten Hämodilution werden diskutiert; auf Grund seiner sicheren Volumenwirkung ergibt sich für Dextran 60 eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Präparaten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADELSON, E. Bleeding time prolongation after dextran
infusion
Bibl. haemat. 7, 275 (1958)
2. AHNEFELD, F. W., Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler
HALMAGYI, M., Volumenersatzmittel
K. UEBERLA Anaesthesist 14, 137 (1965)
3. ALEXANIAN, R. Correlations between Erythropoietin production
and excretion
J. lab. and clin. med. 74, 614 (1969)
4. ALEXANIAN, R., Effect of splenectomy on bone marrow
McALEXANDER, R. A., cellularity in the dog
and D. M. DONOLME Texas rept. biol. med. 23, 562 (1965)
5. APPEL, W., Quantitative Microbestimmung von Dextran
WIRMER, V. und in Körperflüssigkeiten
D. SPENGARD Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 452 (1968)
6. ARTURSON, G., The intravascular persistence of Dextran of
WALLENIS, G. different molecular sizes in normal humans
Scand. J. clin. & lab. invest. 76, 16 (1964)
7. ARTURSON, G., The renal excretion of low molecular
GRANATH, K., weight dextran
THOREN, L. and Acta chir. scand. 127, 543 (1964)
G. WALLENIS
8. ARTURSON, G. Dextran - Plasma Volume Expanders
Clinical experiences especially with low mole-
cular weight preparations
Bibl. haemat. 29, 914 (1968)

9. ATIK, M. The use of dextran in surgery:
A current evaluation
Surgery 65, 548 (1969)
10. ATIK, M. Prevention of acute renal failure
Amer. J. surg. 108, 384 (1964)
11. ATIK, M. Acute renal failure, a preventable compli-
cation
J. trauma 6, 701 (1966)
12. BAJUSZ, G., Red cell volume of the partially
NAGY, S. and splenectomized dog
K. TARNOKY Naturwissenschaften 53, 180 (1966)
13. BERGENTZ, S.-E., Indications for the use of low viscous
GELIN, L.-E., dextran in surgery
RUDENSTAM, C.-M., Acta chir. scand. 122, 343 (1961)
ZEDERFELDT, B.
14. BIRKE, G., Blood Volume and Plasma Protein
LILJEDAHL, S.-O., I. Changes in blood volume and plasma
PLANTIN, L.-O. and proteins after bleeding in the splenectomized
A. RIEGER dog
Acta chir. scand. 132, 477 (1966)
15. BLOOM, W. and Determination of dextran in blood and urine
M. WILLCOX Proc. soc. exp. biol. med. 76, 3 (1951)
16. BRONWELL, A., Evaluation of blood loss from a standardized
ARTZ, C. P. and wound after dextran
Y. SAKO Surg. forum 5, 809 (1955)
17. BUNKER, J.P. Citric acid intoxication
Anaesth. analg. 36, 82 (1957)

18. CARBONE, J.W., A hemostatic defect associated with
FURTH, F. W., dextran infusion
SCOTT, R. and Proc. Soc. exp. biol. 85, 101 (1954)
W. H. CROSBY

19. CHANUTIN, A., Effect of phenylhydrazine and x-irradiation
LEUTZ, E.A. and on red cell destruction and serum iron
S. LUDEWIG concentration
Amer. J. Physiol. 173, 474 (1953)

20. COHN, J.N., Studies in clinical shock and hypotension
LURIA, M.H., Circulation 35, 316 (1967)
DADDARIO, R.C.,
and F.E. TRISTANI

21. COPE, O. and Contribution of the lymphatic system to
B. LITWIN the replenishment of the plasma volume
following hemorrhage
Ann. Surg. 156, 655 (1962)

22. CREUTZFELDT, W., Untersuchungen über Häufigkeit und Ver-
SEVERIDT, H.J., lauf der ikterischen und anikterischen
SCHMITT, H., Transfusionshepatitis
GALLASCH, E., Dtsch. Med. Wschr. 91, 1813 (1966)
ARNDT, H.J.,
BRÄCHMANN, H., SCHMIDT, G.
und U. TSCHAEPE

23. CRONBERG, S., Suppressive effect of dextran on platelet
ROBERTSON, B., adhesiveness
NILSSON, I.M. and Thromb. Diath. haemorrh. 16, 384 (1966)
J.E. NILEHN

24. CROSBY, W.H. Normal functions of the spleen relative to
red blood cells: A review
Blood 14, 399 (1959)

41. GORDON, A.S.,
SIEGEL, C.D. and
M. TANNENBAUM
Attempts to identify site of production
of circulating "erythropoietin"
Proc. Soc. exp. Biol. 92, 598 (1956)
42. GRANATH, K.A.
and B.E. KVIST
Molecular weight distribution analysis
by gel chromatography on sephadex
J. Chromatogr. 28, 69 (1967)
43. GRACEY, L.
Rheomacrodex in clinical practice
In: Symposia on Rheomacrodex,
London Pharmacia, 1, 50 (1964)
44. GRANT, J.
Complications of blood transfusion
Practitioner 195, 179 (1965)
45. GRÖNWALL, A. and
B. INGELMANN
Dextran and its use in colloidal infu-
sion solution
Uppsala: Ahnqvist & Wiksell (1957)
46. GRUBER, U.F.
Blutersatz
Springer, Heidelberg (1968)
47. GRUBER, U.F.,
GRASS, S.,
MEILI-GERBER, E.
ALLGÖWER, M.
Die Beeinflussung der Diurese durch
verschiedene Blutersatz- und Plasma-
präparate bei leicht hypovolämischen
Menschen
Acta helv. chir. 32, 610 (1965)
48. GRUBER, U.F.,
und C. BURRI
Tierexperimentelle Untersuchungen
mit Plasmaexpandern
Anaesth. und Wiederbeleb. 13, 214 (1966)
49. GRUBER, U.F.,
SIEGRIST, J.
Der Volumeneffekt verschiedener
Plasmaersatzstoffe
Langenbecks Arch. 318, 14 (1967)

50. GUMP, F.E.,
BUTLER, H. and
J. M. KINNEY
Oxygen transport and consumption during acute hemodilution
Ann. Surg. 168, 54 (1968)
51. HALMAGYI, M.,
UEBERLA, K.
Experimentelle Untersuchungen mit kolloidalen Volumenersatzmitteln
Infusionstherapie, Anästhesie und Wiederbelebung 13, 232 (1966)
52. HAMPERS, C.L.,
PRAGER, D. and
J.R. SENIOR
Post-transfusion anicteric hepatitis
New Engl. J. Med. 271, 747 (1964)
53. HARRISON, J.H.
Dextran as a plasma substitute with plasma volume and excretion studies on control patients
Ann. Surg. 139, 137 (1954)
54. HASE, U.,
SUNDER-PLASSMANN, L.,
KLÖVEKORN, W.P.,
HOLPER, K.,
MENDLER, N. und
K. MESSMER
Der Einfluß von Hämatokrit und Blutviskosität auf den Verlauf der Sauerstofftransportkapazitätskurve
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 6 (Kongreßreferate Herbst 1970)
55. HÄSSIG, A.
Plasmaexpander
Helv. chir. acta 33, 335 (1966)
56. HATCHER, J.D.,
JENNINGS, D.B.,
PARKER, J.O. and
W.B. GARVOCK
The role of a humoral mechanism in the cardiovascular adjustments over a prolonged period following the production of acute exchange anemia
Canad. J. Biochem. Physiol. 41, 1887 (1963)
57. HEILMEYER, L.
Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark
Bibl. haemat. 3, 21 (1955)

58. HINSHAW, J.R.,
PORIES, W.J.,
HARRIS, P.D.,
DAVIES, I.P. and
S.I. SCHWARTZ
Effect of the molecular size of dextran
on liver and kidney oxygen tension
Surg. Forum 11, 360 (1960)
59. HINT, H.
The pharmacology of dextran and the
physiological background for the
clinical use of Rheomacrodex and
Macrodex
Acta anaesth. belg. 19, 119 (1968)
60. HINT, H. and
G. THORSEN
A micro method for determination of
dextran in blood
Acta chem. scand. 1, 808 (1947)
61. HOFFMAN, W.S.,
KOZOLL, D.D.
Fate of intravenously injected gelatin
in human subjects
J. clin. Invest. 25, 575 (1946)
62. HOLLAND, P.V.,
RUBINSON, R.M.,
MORROW, A.G. and
P.J. SCHMIDT
Gamma globulin in the prophylaxis
of post transfusion hepatitis
J. A. M. A. 196, 471 (1966)
63. HOLPER, K.
Langfristiges Überleben akuter extre-
mer Haemodilution
Inaug. Diss., München 1969
64. JACOBÆUS, U.
Studies on the effect of dextran on
the coagulation of blood
Acta med. scand. 322, 157 (1957)
65. JOHANSEN, S.H.
and M.B. LAVER
Cardiovascular effects of severe
anemic hypoxia
Acta anaesth. scand. 10, 63 (1966)

66. KLEVAS, S. Bestimmung des Dextran im Blut bei seiner Anwendung als Plasmasubstitut
Svensk Kemisk Tidskr. 56, 262 (1944)
67. KLUSSMANN, F.W.,
KOENIG, W. und
A. LÜTCKE Über die "thermodilution"-Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens am narkotisierten und unnarkotisierten Hund
Pflügers Arch.ges.Physiol. 269, 392 (1959)
68. KRONECKER, H. Kritisches und Experimentelles über lebensrettende Infusionen von Kochsalzlösungen bei Hunden
Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte 16, 447 (1886)
69. LE VEEN, H.H.,
SCHATMAN, B.
and G. FALK The consequence of repeated infusions of potassium in acute compensated hypovolemia
Surgery 47, 364 (1960)
70. LILJEDAHL, S.-O.
and A. RIEGER Blood volume and plasma protein IV
The importance of the thoracic duct lymph in the restitution of the plasma volume and plasma proteins after bleeding and immediate substitution in splenectomized dogs
Acta chir. scand 379, 194 (1967)
71. LOVEGROVE, T.D.,
GOWDEY, C.W. and
J.A.F. STEVENSON Sympathoadrenal system and response of heart to acute exchange anemia
Circulat. Res. 5, 659 (1957)
72. LUTZ, H. Die Wirksamkeit verschiedener Infusionslösungen auf die Kreislaufstabilisierung nach experimentellem hämorrhagischen Schock
Anaesthes. und Wiederbel. 15, 19 (1966)

73. LUTZ, H. Experimentelle Untersuchungen über den Volumeneffekt kolloidaler Infusionsmittel auf der Basis von Dextran und Gelatine
Z. prakt. Anästh. 2, 40 (1967)
74. MAILLOUX, L., Acute renal failure after administration of low molecular weight dextran
SWARTZ, C.D.,
CAPIZZI, R.,
KIM, K.E., QUESTI, C.,
RAMIREZ, O. and
A.N. BREST
New Engl. J. Med. 277, 1113 (1967)
75. MAINARDI, L.C., Hemodilution in extracorporeal circulation: Comparative study of low molecular weight dextran and 5 percent dextrose
BHANGANDADA, K.,
MACK, J.D. and
C.W. LILLEHEI
Surgery 56, 349 (1964)
76. MATHESON, N.A. Renal failure after administration of Dextran 40
and P. DIOMI
Surg., Gyn. and Obstet. 131, 661 (1970)
77. MENDLER, N., Methodische Untersuchungen zur Messung des kolloidosmotischen Druckes des Blutplasmas.
SCHRÖCK, R.,
MESSMER, K. und
F. SEBENING
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 4
(Kongreßreferate Herbst 1970)
78. MESSMER, K. Die Grundlagen der modernen Schocktherapie
Münchener Med. Wochenschr. 9, 357
(1970)

85. MORGAN, T.O.,
LITTLE, J.M.
and W.A. EVANS Renal failure associated with low
molecular weight dextran infusion
Brit. med. J. 2, 737 (1966)
86. MOYER, C.A.,
MARGRAF, H.W. and
W.W. MONAFO jr. Burn shock and extravascular sodium
deficiency - Treatment with Ringer's
Solution with lactate
Arch. Surg. 90, 799 (1965)
87. MURRAY, J.F.,
ESCOBAR, E. and
E. RAPPAPORT Effects of blood viscosity on hemo-
dynamic response in acute normovolemic
anemia
Amer. J. Physiol. 216, 638 (1969)
88. NAETS, J.P. Erythropoiesis in nephrectomized dogs
Nature 181, 1134 (1958)
89. NAETS, J.P. The role of the kidney in erythro-
poiesis
J. clin. Invest. 39, 102 (1960)
90. NAETS, J.P. Erythropoietic factor in kidney
tissue of anemic dogs
Proc. Soc. exp. Med. 103, 129 (1960)
91. NATSCHEFF, N.,
PIRYOVA, B. Über die Wirkung des hinteren Hypothala-
mus auf die Nierenfunktion von Hunden
im chronischen Experiment
Pflügers Arch. ges. Physiol. 298, 213
(1968)
92. NILSSON, I.M.
and O. EIKEN Further studies on the effect of dextran
of various molecular weight on the
coagulation mechanism
Thromb. Diath. haemorrh. 11, 38 (1964)

100. RABELO, A.,
LITWIN, M.S.,
BRADY, M.P. and
F.D. MOORE
A comparison of the effects of
several osmotic diuretic agents after
acute hemorrhage in the dog
J. surg. Res. 3, 237 (1963)
101. RACE, D.,
DEDICHEN, H. and
R.L. REPLOGIE
Factors affecting the viscosity of blood
Surg. Forum 16, 126 (1965)
102. RAMBACH, W.A.,
COOPER, J.A.D.
and H.L. ALT
Erythropoietic effects of tissue
homogenates
J. lab. clin. Med. 56, 938 (1960)
103. REDEI, A. and
S. NAGY
Determination of dextrans
Nature 191, 173 (1961)
104. REMMELE, W.
Die humorale Steuerung der Erythro-
poiese
Springer Verlag (1963)
105. REMMELE, W. und
F. RODRIGUEZ-ERDMANN
Niere und Erythropoiese
Z. Path. 70, 152 (1959)
106. REMMELE, W.,
SCHUBERT, G.
and A. BOHLE
Studies on the question of intrarenal
hemopoiesis
I. Congr. Internat. Nephrol. pp. 344,
Evian 1960
107. REMMELE, W.
Experimental investigations on the
question of erythropoietine formation
in the kidney
VII. Europ. Cong. Hemat., London 1959

108. RENTROP, P.,
SCHMIDT, H.D.
and J. SCHMIER
Shock resulting from extreme hemodi-
lution; the dependence of tolerance on
the blood fluid substitute
In: Modified Gelatins as Plasma
Substitutes, Bibl. haemat. 33, 248
(Karger, Basel/New York 1969)
109. REPLOGLE, R.L.,
KUNDLER, H. and
R.E. GROSS
Studies on hemodynamic importance of
blood viscosity
J. thorac. cardiovasc. Surg. 50, 658
(1965)
110. RICHARDSON, T.W.,
and A.C. GUYTON
Effects of polycythemia and anemia
on cardiac output and other circulatory
factors
Amer. J. Physiol. 197, 1167 (1959)
111. RIEGER, A.
Changes in blood volume and plasma
proteins after trauma and immediate
substitution with different substitutes
In: Modified Gelatins as Plasma
Substitutes, Bibl. haemat. 33, 159
(Karger, Basel/New York 1969)
112. RIEGER, A.
Blood volume and plasma proteins II
Changes in blood volume and plasma
proteins after bleeding and immediate
substitution with physiologic saline,
dog plasma and dog albumine in the
splenectomized dog
Acta chir. scand. 379, 263 (1967)

113. RIEGER, A. Blood volume and plasma proteins III
Changes in blood volume and plasma
proteins after bleeding and immediate
substitution with Macrodex, Rheomacro-
dex and Physiogel in the splenectomized
dog
Acta chir. scand. 379, 241 (1967)
114. ROTHBERG, H., Observations on Heinz bodies in normal
CORALLO, L.A. and splenectomized rabbits
and W. H. CROSBY Blood 14, 1180 (1959)
115. RUBINSON, R.M., Serum hepatitis after open-heart
HOLLAND, F., operations
SCHMIDT, P.J. J. thorac. cardiovasc. Surg. 50, 575
and A.G. MORROW (1965)
116. RUHENSTROTH-BAUER, G. Versuche zum Nachweis eines spezi-
und H. MAIER fischen erythropoietischen Hormons
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
path. Pharmac. 214, 464 (1951)
117. RUSH, B.F. and Volume replacement following acute
R. MOREHOUSE bleeding compared to replacement
after hemorrhagic shock: Effective-
ness of dextran and buffered saline
Surgery 62, 88 (1967)
118. RUSH, B.F. Treatment of experimental shock:
Comparison of the effects of Norepi-
nephrine, Dibenzylen, Dextran, Whole
Blood and Balanced Saline Solutions
Surgery 61, 938 (1967)

119. SCHENK, W.G.,
DELIN, N.A.,
DOMANIG, E.,
HAHNLOSER, P.
and R.K. HOGT
Blood viscosity as a determinant of
regional blood flow
Arch. Surg. 89, 783 (1964)
120. SCHMIDT, H.D.
und I.S. SCHMIER
Schock durch Verminderung der Sauer-
stofftransportkapazität des Blutes
Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, 34
(1966)
121. SCHNEIDER, W. und
H.J. KOESTER
Zur Beurteilung von Transfusionsreak-
tionen. Konsequenzen für die Praxis
Münch.med.Wochenschr. 108, 1478 (1966)
122. SCHNEIDER, M.
Zur Pathophysiologie des Schocks
In: K. HORATZ und R. FREY: Schock
und Plasmaexpander
Berlin - Göttingen - Heidelberg,
Springer 1964
123. SCHNEIDER, M.
Zur Pathophysiologie der verschiede-
nen Schockformen
Bibl. haemat. 16, 10 (1963)
124. SCHWARTZKOPFF, W.
Diskussionsbeitrag in RIEGER:
Changes in blood volume and plasma
protein after trauma and immediate
substitution with different substitutes
In: Modified Gelatins as Plasma Substi-
tutes, Bibl. haemat. 33, 159
(Karger, Basel/New York 1969)

125. SCOTT, J. Blood coagulation failure in obstetrics
Brit. med. J. 2, 290 (1955)
126. SHIRES, T. The role of sodium-containing solutions in the treatment of oligemic shock
Surg. Clin.North.Amer. 45, 365 (1965)
127. SHIRES, T., CARRICO, C.J. and D. C. COLN The role of extracellular fluid in shock
Internat. Anaest. Clin. 2, 435 (1964)
128. SIEVERS, S. and J. JAEGER Blut und Blutersatz in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Indikationen, Vor- und Nachteile
Fortschr. Med. 88, 129 (1970)
129. SIGGAARD-ANDERSEN, O., A new acid-base nomogramm
ENGEL, K. Scand. J.clin. lab. Invest. 12, 177 (1960)
130. SNYDER, H.E., CARLISLE, B.B., WOLLOWICK, H.E. and J.H. FORSTER Protection of kidney following experimental acute ischemia. Effect of intra-arterial Mannitol and low molecular weight dextran
Amer. Surg. 32, 9 (1966)
131. SPEAR, P.W., SASS, M. and J.J. CINCOTTI Ammonium levels in transfused blood
J. lab. clin. Med. 48, 702 (1956)
132. STARLING, E.H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces
J. Physiol. 19, 312 (1896)

133. STERLING, K.
and S.J. GRAY Determination of the circulating red
cell volume in man by radioactive
chromium
J.clin. Invest. 29, 1614 (1950)
134. STICH, W. Gezielte Hämotherapie
Internist 10, 52 (1969)
135. STREICHER, H.J. Experimentelle Splenektomie und ihre
Wirkung auf Erythrocyten-Regeneration,
Leukocyten-Regulation und Blutungs-
schock
Langenbecks Arch. klin. Chir. 293,
245 (1960)
136. SÜLLMAN, H. Über die Bestimmung von Dextran in
biologischem Material
Helvet. Med.Acta 19, 19 (1952)
137. SUNAHARA, F.A.
and L. BECK Cardiovascular effects of acutely
produced anemia in the normal dog
Amer. J. Physiol. 176, 139 (1954)
138. SUNDER-PLASSMANN, L., The physiological significance of
KLÖVEKORN, W.P., acutely induced hemodilution
HOLPER, K., VI. Conference on Microcirculation
HASE, U. and Aalborg 1970, p. 26
K. MESSMER
139. SUNDER-PLASSMANN, L. Unveröffentlichte Ergebnisse
140. SUNDER-PLASSMANN, L. Extreme Hämodilution mit Gelatinelö-
sungen - Grenzen und Adaptationsmecha-
nismen
Inaug. Diss., München 1970

141. TAKAORI, M. and P. SAFAR Treatment of massive hemorrhage with colloid and cristalloid solutions
J.A.M.A. 199, 297 (1967)
142. TAKAORI, M. and P.SAFAR Acute, severe hemodilution with lactated Ringer's solution
Arch. Surg. 94, 67 (1967)
143. TAKAORI, M. and P. SAFAR Adaptation to acute, severe hemodilution with Dextran 75 in dogs
Arch. Surg. 92, 743 (1966)
144. TERRY, R.N. and R.S. TRUDNOWSKI Intraoperative Fluid Therapy-Relationship to anesthetic and surgical complications
N.Y. State J. Med. 64, 2646 (1964)
145. TETZLAFF, A.O. Der primäre Volumenersatz mit Ringerlactat
Anaesth. und Wiederbeleb. 44 (1969)
146. THOMPSON, W.L., BRITTON, J.J. and R.P. WALTON Persistence of starch derivates and dextran when infused after hemorrhage
J.Pharmac. exp.Ther. 136, 125 (1962)
147. WALDMANN, T.A., WEISSMAN, S.M. and N. BERLIN The effect of splenectomy on erythropoiesis in the dog
Blood 15, 873 (1960)
148. WALDMANN, T.A. , Polycythemia and cancer
Proc, Nat. Canc. Conf. 5, 437 (1964)
149. WALLENIUS, G. Some procedures for Dextran estimation in various body fluids
Acta Soc. Med.uppsalien. 59, 69 (1953)

150. WELLS, R. E. and E.W. MERRILL Influence of the flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationship
J. clin. Invest. 41, 1591 (1962)
151. WIEDERMANN, B. Hämatologische und einige andere Befunde beim Milzverlust des Gesunden
und E. WONDRAK Z. ges. innere Med. 17, 20 (1962)
152. WILKINSON, R. Rheomacrodex nephrosis
In: Symposia on Rheomacrodex, London 2, 21 (1964)
153. WITTELS, W. Erfahrungen in der Therapie Schwerstverbrannter
Fortschr. der Med. 32, 1279 (1970)
154. ZEKORN, D. Intravascular retention, dispersal, excretion and break-down of gelatine plasma substitutes
Bibl. haemat. 33, 131 (1969)

Herrn Prof. Dr. W. Brendel bin ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes am Institut für Experimentelle Chirurgie und für seine ständige Unterstützung und Anregung im Verlaufe der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn P. D. Dr. K. Meßmer, der mich in die experimentelle Arbeit einführte und mir beim Fortgang der Arbeit immer mit Rat und großem Interesse zur Seite stand.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes, besonders Fräulein R. Pfeiffer, danke ich für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Am 14. Januar 1943 wurde ich als erster Sohn des aktiven Offiziers Wolfgang Klövekorn und seiner Ehefrau Ruth, geb. Schaller, in Rödlitz in Sachsen geboren. Mein Vater kam im November 1943 in Rußland ums Leben. Ab Herbst 1949 besuchte ich die Volksschule in Leipzig und Naumburg/Saale. Als mein Stiefvater 1959 aus politischen Gründen die DDR verlassen mußte, kam ich nach Regensburg, wo ich an der dortigen Oberrealschule im Herbst 1963 das Abitur ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1963/64 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich nach dem Sommersemester 1964 das Vorphysikum und nach dem Wintersemester 1965/66 das Physikum bestand.

Während des klinischen Studiums - ebenfalls an der Universität München - erfolgten Famulaturen im Schwabinger Krankenhaus und an der Chirurgischen Universitätsklinik in München.

Das Staatsexamen legte ich nach dem Wintersemester 1968/69 ab. Seither war ich am Institut für Experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik München und auf der gynäkologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Regensburg als Medizinalassistent tätig.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der III. Medizinischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses in München.

